GALENISCH RELEVANTE EIGENSCHAFTEN VON POLYVINYLALKOHOLEN UND DEREN EIGNUNG ALS TABLETTIERHILFSSTOFF

vorgelegt von

Mathias Keil

aus Garmisch-Partenkirchen

Diss
Erlangen

GALENISCH RELEVANTE EIGENSCHAFTEN VON POLYVINYLALKOHOLEN UND DEREN EIGNUNG ALS TABLETTIERHILFSSTOFF

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Mathias Keil
aus Garmisch-Partenkirchen

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität
Erlangen-Nürnberg

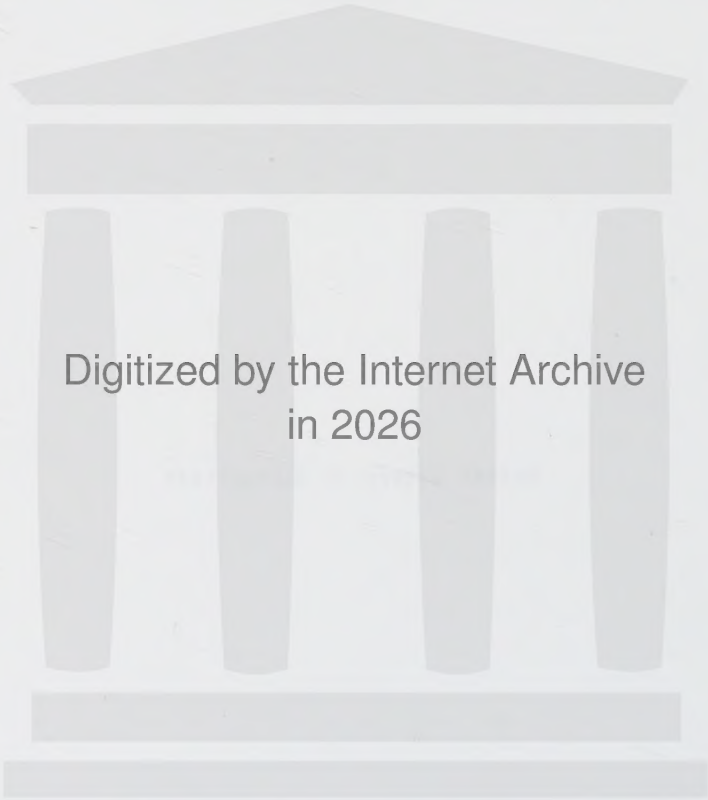
Tag der mündlichen Prüfung: 27. Mai 1986

Vorsitzender der
Promotionskommission : Professor Dr. K. Brodersen

Erstberichterstatter : Professor Dr. E. Nürnberg

Zweitberichterstatter : Professor Dr. K.-H. Frömming, Berlin

Meinen Eltern in Dankbarkeit


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538124_0016

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Dezember 1982 bis März 1986 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, der Universität Erlangen-Nürnberg angefertigt.

Meinem sehr verehrten akademischen Lehrer, Herrn Professor Dr. E. Nürnberg, danke ich für die Überlassung des Themas sowie die vielen wertvollen Anregungen und Diskussionen zur Durchführung der Arbeit.

Der Firma HOECHST AG in Frankfurt/Main gilt mein besonderer Dank für die großzügige Bereitstellung von Polyvinylalkohol. Herrn Dr. Th. Lorenz und seinen Mitarbeitern möchte ich für wertvolle Diskussionen, die Beschaffung von Literatur und das Interesse an der Arbeit danken. Als sehr nützlich und informativ erwiesen sich Gespräche mit Herrn Dr. Lorenz und Herrn Dr. Fischer anläßlich der mir ermöglichten Aufenthalte bei Hoechst in Frankfurt.

Für die Möglichkeit der Durchführung von Preßversuchen danke ich der Firma W. FETTE, Schwarzenbek. Insbesondere sei Herrn Prof. Dr. Klärner, Herrn Stüben und Herrn Groth für die großzügige Unterstützung bei den Versuchsarbeiten gedankt.

Herrn Dr. Loebich und Herrn Liebmann, Firma MERCK, Darmstadt, danke ich für die Durchführung von Sprühtrocknungsprozessen im Technikumsmaßstab.

Allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie danke ich für die gute Zusammenarbeit, die fachlichen und nichtfachlichen Diskussionen. Herrn Dr. D. Schenk danke ich für die Ausarbeitung und Bereitstellung von Programmen für rechnergestützte Meßtechnik, Herrn Dr. C. Fritsch für die Einweisung in die Programmiertechnik und Frau L. Schedl für die Ausführung photographischer Arbeiten.

Frau K. Gast sei für die geduldige und gewissenhafte Ausführung der Schreibarbeiten und ihre stete Hilfsbereitschaft gedankt.
Herrn L. Drechsler danke ich für die stets prompte und sorgfältige Ausführung mechanischer und feinmechanischer Arbeiten sowie für die ergiebigen Gespräche.

Innerhalb der Universität gilt mein Dank:

Den Mitarbeitern des Zoologischen Instituts für die Benutzung des Rasterelektronenmikroskopes sowie Frau N. Bäuerlein und Frau Lüling, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, für die Anfertigung von IR-Spektren.

Den Firmen MERCK, Darmstadt; DHU, Karlsruhe, DEGUSSA, Frankfurt/Main und WACKER CHEMIE, München, danke ich für die großzügige Überlassung von Wirk- und Hilfsstoffen.

Ferner danke ich der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT für die Bereitstellung von Personalmitteln.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären.

Nach dem Gesetz über die Einheiten im Meßwesen vom 2.7.1969, geändert am 6.7.1973, ist die offizielle Einheit für Temperaturangaben Kelvin (K). Zum besseren Verständnis sind im Text die Werte der Celsiusskala in Klammern beigefügt.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Historischer Rückblick	1
1.2.	Herstellung und Chemie des Polyvinylalkohols	1
1.3.	Struktur und Eigenschaften	5
1.4.	Anwendungsgebiete	8
1.4.1.	Technischer Bereich	8
1.4.2.	Pharmazie, Medizin und Kosmetik	8
1.5.	Toxikologische Beurteilung	10
1.6.	Biopharmazeutische Betrachtungen über Polyvinylalkohol	11
1.7.	Zielsetzung	11
2.	Physikalisch-chemische Eigenschaften von PVAL	14
2.1.	Prüfung nach den Kriterien des DAC 1979	14
2.2.	Mikroskopische Untersuchung im polarisierten Licht	16
2.3.	Röntgendiffraktometrie (RD)	19
2.4.	Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen (REM)	25
2.5.	Differentialthermoanalytische Untersuchungen (DTA)	27
2.5.1.	Einleitung	27
2.5.2.	Thermische Übergänge in Polymeren	27
2.5.3.	Vergleichende Untersuchung verschiedener Polyvinylalkohole	29
2.6.	Thermogravimetrie (TG)	36
2.7.	IR-Spektroskopie	38
2.8.	Zusammenfassung	40
3.	Eignung als Tablettierhilfsstoff	41
3.1.	Pulvertechnologische Kennzahlen	42

3.1.1.	Korngrößenverteilung	42
3.1.2.	Bestimmung der Schütt- bzw. Stampfdichte	46
3.1.3.	Fließverhalten	47
3.2.	Wassersorptionsverhalten	48
3.3.	Prüfung auf Arzneistoff-Hilfsstoff-Wechselwirkungen	51
3.3.1.	Einleitung	51
3.3.2.	Polymere als Hilfsstoffe	52
3.3.3.	Nachweismöglichkeiten von Inkompatibilitäten	53
3.3.3.1.	DTA-Untersuchungen	53
3.3.3.2.	Gleichgewichtsdialyse	55
3.3.3.3.	Versuchsergebnisse und Diskussion	58
3.4.	Keimgehalt	59
4.	Herstellung und pharmazeutische Charakterisierung ophthalmologischer Komprimate	60
4.1.	Einleitung	60
4.2.	Sprühtrocknung	61
4.2.1.	Apparative Voraussetzungen	62
4.2.2.	Versuchsergebnisse	65
4.3.	Verpressung von Sprühprodukten	71
4.4.	Die eingesetzten Wirkstoffe	73
4.5.	In-vitro-Freisetzung	76
4.6.	Diskussion	78
5.	Untersuchung und Bewertung des Verformungsverhaltens von PVAL während der Tablettenpressung	80
5.1.	Einleitung	80
5.2.	Änderung der Dichte in Abhängigkeit vom Preßdruck	81
5.2.1.	Theorie	81
5.2.2.	Methode	83
5.2.3.	Ergebnis	86
5.3.	Mechanische und thermische Energiebeträge	86

5.3.1.	Grundlagen	86
5.3.2.	Versuchsdurchführung	89
5.3.3.	Ergebnis	90
5.3.4.	Diskussion	92
6.	Entwicklung von Tablettenrezepturen mit unterschiedlichem PVAL-Anteil	93
6.1.	Einleitung	93
6.2.	Rezepturentwicklung - Auswahl von Hilfs- und Wirkstoffen	94
6.3.	Galenische Kennzahlen	96
6.4.	Tablettierversuche auf einer Hochleistungsrundläuferpresse	100
6.4.1.	Versuchsdurchführung	100
6.4.2.	Diskussion der gewonnenen Ergebnisse	104
6.4.2.1.	Temperaturentwicklung im Zuge des Kompressionsprozesses	104
6.4.2.2.	Tabletteneigenschaften	106
6.4.2.3.	Einfluß auf die relative Standardabweichung	110
6.5.	Zusammenfassung	111
6.6.	Entwicklung eines gut tablettierbaren PVAL-Produktes	112
6.6.1.	Versuchsdurchführung	113
6.6.2.	Einfluß auf die Tablettenkennzahlen, insbesondere auf die Standardabweichung	114
6.6.3.	Verpressung einer Mischung von fibrillären und gemahlenen PVAL-Produkten	116
6.7.	Zusammenfassende Betrachtung der bisherigen Ergebnisse über die Tablettierversuche	119
7.	In-vitro-Untersuchung der PVAL-Komprimate unter dem Aspekt der protrahierten Wirkstofffreigabe	120
7.1.	Einleitung	120
7.2.	Prinzipien verlängerter Wirkstofffreigabe	121

7.3.	Zielsetzung	123
7.4.	Methode	124
7.5.	Bestimmung der Freisetzungskinetik	125
7.5.1.	Mathematische Grundlagen	126
7.5.2.	Rechnerische Auswertung	130
7.6.	Ergebnisse der In-vitro-Freisetzungsprüfungen	135
7.7.	Diskussion der gewonnenen Ergebnisse	139
7.7.1.	Einfluß des PVAL-Typs	139
7.7.1.1.	Einfluß der rel. Molmasse und des Verseifungsgrades	141
7.7.1.2.	Einfluß der physikalisch-morphologischen Struktur	141
7.7.2.	Einfluß des PVAL-Anteils in der Rezeptur	142
7.7.3.	Verfahrenstechnologische Einflüsse	144
7.7.4.	Einfluß der Preßkraft	146
7.7.5.	Abhängigkeit der Wirkstofffreigabe von der Komprimatgröße	148
7.7.6.	Einfluß des Inkubationsmediums auf die Freisetzung	153
7.8.	Zusammensetzung	153
8.	Elektronenmikroskopische Gefügeuntersuchung von Komprimaten	155
8.1.	Einleitung	155
8.2.	Methode	156
8.3.	Ergebnisse	156
8.3.1.	Pulververpresste Tabletten	157
8.3.2.	Granulatverpresste Tabletten	160
8.3.3.	Pulververpresste Komprimate mit gemahlenem (M) PVAL bzw. Mischungen aus fibrillären (P) und gemahlenen (M) Produkten	163
8.3.3.1.	Mahlprodukte (M)	163
8.3.3.2.	Mischung aus fibrillärem (P) und gemahlenem (M) PVAL	164
8.3.4.	Gequollenes Komprimat	165

8.4.	Diskussion	167
9.	Zusammenfassung	168
10.	Anhang	172
10.1.	HPLC-Analysenbedingungen	172
10.2.	Nachweis der 1. Ordnung bei der Wirkstofffreisetzung aus ophthalmologischen Komprimaten (vgl. Kapitel 4)	172
10.3.	Nachweis der Freisetzung nach dem Quadratwurzelgesetz aus PVAL-haltigen Komprimaten durch lineare Regression (vgl. Kapitel 7.5.)	174
10.4.	Untersuchung an Schüttgütern und Tabletten	176
10.5.	Statistik	178
10.6.	Pufferlösung für die Freisetzungsprüfung	179
10.7.	Verwendete Geräte	179
10.7.1.	Differentialthermoanalyse	179
10.7.2.	Röntgendiffraktometrie	179
10.7.3.	Rasterelektronenmikroskopie	180
10.7.4.	Polarisationsmikroskopie	181
10.7.5.	Thermogravimetrie	181
10.7.6.	Sprühtrockner	181
10.7.7.	Lyophilisation	182
10.7.8.	Siebmaschine	182
10.7.9.	Pflugscharmischer	182
10.7.10.	Prozeßrechner	182
10.7.11.	Analog Magnetbandaufzeichnungsgerät	183
10.7.12.	HPLC-Anlage	183
10.7.13.	Spektralphotometer	183
10.7.14.	Temperaturmeßgeräte	183
10.7.15.	Tablettenmaschinen	183
10.8.	Materialien	184
	Literaturverzeichnis	185
	Lebenslauf	200

1. E I N L E I T U N G

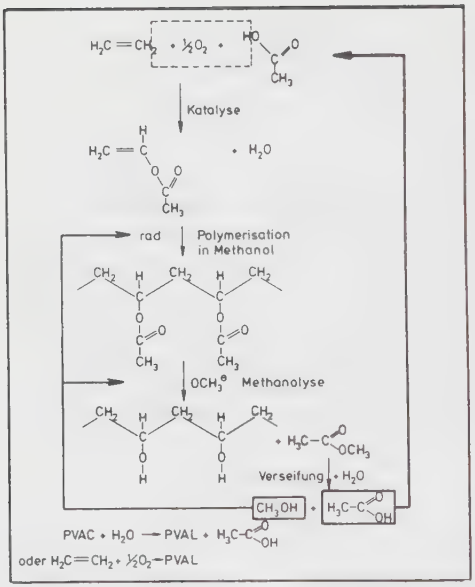
1.1. Historischer Rückblick

Polyvinylalkohol (PVAL) ist eine makromolekulare Verbindung, deren Herstellung erstmals im Jahre 1924 (1) beschrieben wurde und bereits in den zwanziger Jahren von den Firmen WACKER GmbH und dem Werk HOECHST im technischen Ausmaß produziert werden konnte.

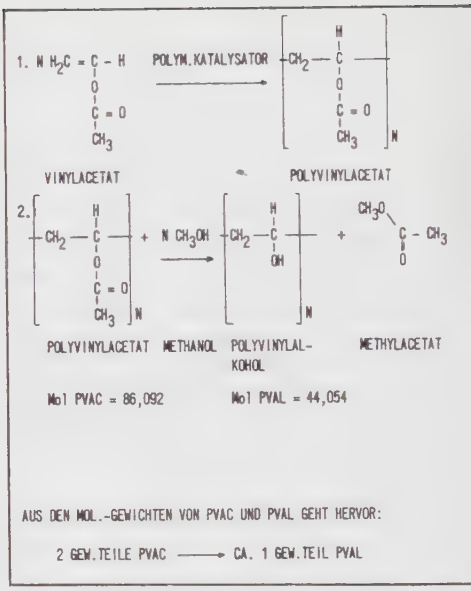
Vor der Verwendung im industriellen Maßstab stand zunächst das wissenschaftliche Interesse für PVAL, was STAUDINGER und dessen Schüler STARCK zu umfangreichen Untersuchungen über dieses Polymer veranlaßte (2).

1.2. Herstellung und Chemie des PVAL

PVAL, das synthetische Polymer des in freier Form nicht stabilen Vinylalkohols, wird in einem polymeranalogen Verfahren nach folgendem Fließschema aus Ethylen und Essigsäure hergestellt. Abbildung 1b zeigt dabei die quantitativen stöchiometrischen Verhältnisse des Reaktionsablaufes.



1a



1b

Abb. 1 Herstellung von Polyvinylalkohol

Nach der Methanolyse fällt je nach Reaktionsbedingungen reiner, d.h. vollverseifter PVAL oder ein Gemisch von PVAL und Polyvinylacetat (PVAC) bzw. teilverseifter PVAL an (1).
Dieses Produkt kommt in Form eines weißen bis schwach gelblichen Granulats (G) oder als fein zerteiltes Pulver (P) in den Handel.

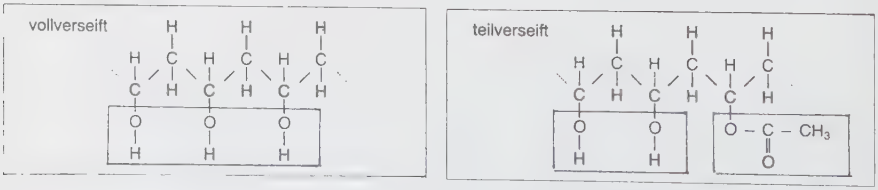


Abb. 2 Chemische Struktur von voll- und teilverseiftem Polyvinylalkohol

Aus dem Schema der PVAL-Herstellung (Abb. 1a) sind die beiden Hauptmöglichkeiten zur Variation der physikalisch-chemischen Eigenschaften des Polymeren deutlich zu erkennen:

1. Durch Änderung des Polymerisationsgrades (DP) des zugrundeliegenden Polyvinylacetats (unterschiedliche relative Molmasse);
2. durch die Möglichkeit, nur einen Teil der zur Verfügung stehenden Acetylgruppen zu methanolysieren (unterschiedlicher Hydrolysegrad).

Der Polymerisationsgrad korreliert dabei analog anderen Polymeren mit der Viskosität einer wäßrigen Lösung (4 %, 20 °C); der Verseifungs- bzw. Hydrolysegrad gibt direkt an, wieviel Prozent des PVAC-Grundmoleküls zu PVAL verseift sind.
Beide Kennzahlen sind bei den Handelsprodukten zusätzlich zu dem reg. Warenzeichen Bestandteil der Nomenklatur.
Bei Mowiol® 4-88 z.B. handelt es sich um einen PVAL, dessen Viskosität in 4 % wäßriger Lösung bei 20 °C 4 mPa·s beträgt, und 88 % der im PVAC-Grundmolekül vorhandenen Acetylgruppen zu OH-Gruppen methanolysiert worden sind.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht verschiedener Handelsprodukte, die im Rahmen dieser Arbeit zur Anwendung gelangten.

PVAL-Typ, Firma	Viskosität einer 4 % Lösung in H_2O bei 293 K (20 °C) in mPa•s	Hydrolysierungsgrad in mol% (± 1)	Polymerisationsgrad (ca-Werte) (DP)	Mol.-Masse (ca-Werte)
HOECHST AG:				
Mowiol® 4/98 (G)	4	98	530	23.300
Mowiol® 28/99 (G)	28	99	2.000	88.000
Mowiol® 4/88 (G)	4	88	530	26.000
Mowiol® 30/92 (G)	30	92	2.000	94.800
Mowiol® 26/88 (G)	26	88	2.100	102.900
WACKER CHEMIE:				
Polyviol® M 05/20 (P)	5	98,5	500	22.000
Polyviol® G 04/20 (G)	4	98,5	500	22.000
BASF:				
PVAL 3094	30	94	2.000	88.000
FLUKA AG:				
PVAL 22.000 (P)	5	98,5	500	22.000
PVAL 72.000 (P)	28	98	1.600	72.000
PVAL 100.000 (P)	40	88	2.000	100.000

G = schuppenartiges Granulat P = faserförmiges Pulver

Tab. 1 Kennzahlen verschiedener PVAL-Handelsprodukte

Man kann der Tabelle entnehmen, daß überlicherweise Typen mit Molmassen zwischen 20.000 und 100.000 und einem OH-Gruppenanteil von 88 bis 99 % Verwendung finden.

1.3. Struktur und Eigenschaften

Außer diesen beiden Parametern ist zur Deutung charakteristischer Eigenschaften des Polymers die Kenntnis des Aufbaus der Polymerkette von großer Bedeutung. Es handelt sich um Strukturelemente, die einerseits durch die Polymerisation des Vinylacetats (VAC) festgelegt werden, zum anderen aber durch die Reaktionsbedingungen der Methanolyse.
Unter der Voraussetzung einer "Kopf-Schwanz-Kopf"-Polymerisation des VAC muß nach Verseifung ein Polyvinylalkohol mit 1,3-Glykol-Kettenstruktur entstehen (2), der folgende idealistische Strukturformel aufweist (Abb. 3a).

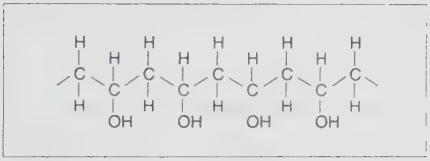


Abb. 3a 1,3-Glykol-Kettenstruktur

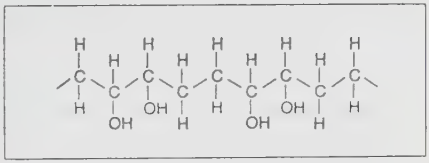
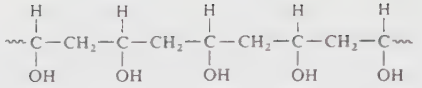


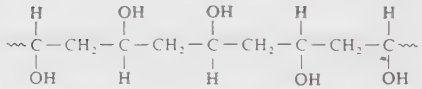
Abb. 3b 1,2-Glykol-Kettenstruktur

Daneben werden auch 1,2-Glykolstrukturen beschrieben, die auf einer "Kopf-Kopf-Schwanz-Schwanz"-Polymerisation beruhen (3-7) (Abb. 3b). Außerdem kann durch die Höhe des Polymerisationsumsatzes von VAC die Verzweigung des Polymeren beeinflußt werden, wobei bei steigendem Polymerisationsgrad Acetylkettenverzweigungen und mit sinkendem Polymerisationsgrad Hauptkettenverzweigungen auftreten (8-10). Dies wiederum hat Auswirkungen auf die Molmasse des PVAL, da Acetylkettenverzweigungen beim Verseifen abgebaut werden und zur Erniedrigung der Molmasse des PVAL führen.
Der sterische Aufbau des PVAL wird ebenfalls bei der Polymerisation des VAC festgelegt und führt entweder zu isotaktischem bzw. syndiotaktischem Endprodukt (11), das aus prinzipiellen Gründen nicht optisch aktiv sein kann (181-183).

isotaktisch



ataktisch



syndiotaktisch

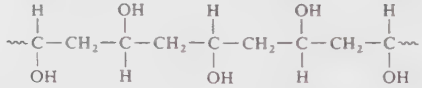


Abb. 4 Sterische Anordnung vollverseifter Polyvinylalkohole

Die Eigenschaften von teilverseiftem PVAL werden in starkem Masse durch die Verseifungsbedingungen beeinflußt. Sie wirken sich besonders auf die statistische oder mehr blockförmige Anordnung der Restacetylgruppen in der PVAL-Kette aus.

Hinsichtlich einer pharmazeutischen Anwendung von PVAL sind insbesondere Kristallinität und Auflösungsverhalten von Bedeutung.

Wie aus folgender Abbildung ersichtlich ist, zeigen vollverseifte Typen gegenüber teilverseiftem PVAL gleicher Molmasse eine wesentlich geringere Auflösungsgeschwindigkeit bei gegebener Temperatur.

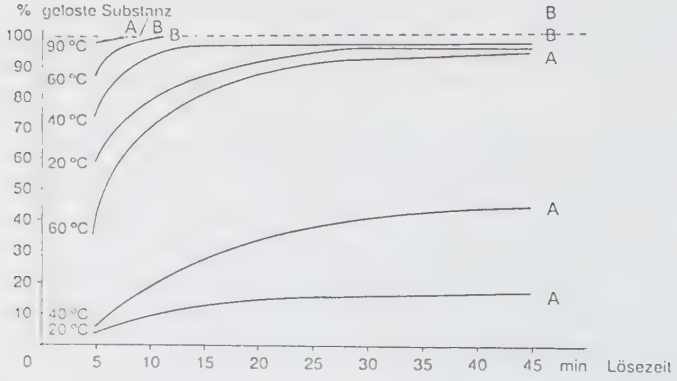


Abb. 5 Auflösungsgeschwindigkeit von Mowiol® 4-98 (A) und 4-88 (B)

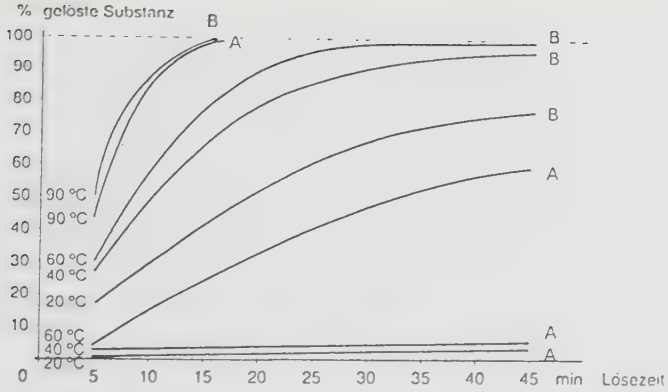


Abb. 6 Auflösungsgeschwindigkeit von Mowiol® 28-99 (A) und 26-88 (B)

Dieses Verhalten verdeutlicht, daß eine größere Hydrophilie (vollverseiftes PVAL) keinesfalls eine größere Auflösungsgeschwindigkeit bedingt. Analog zu den Celluloseethern führt auch hier der Einbau eines hydrophoben Acetylrestes zu einer Erniedrigung der Kristallinität des Moleküls, die mit einer Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit korreliert (vgl. Kapitel 2.3.).

Dieses Auflösungsverhalten von PVAL ist naturgemäß für den pharmazeutischen Galeniker von großem Interesse, da hier ein Hilfsstoff vorliegt, der sich bei physiologischer Temperatur keinesfalls spontan auflöst und daher einen mehr oder weniger ausgeprägten Retardeffekt erwarten läßt.

Für andere Anwendungen kann der Einsatz eines teilverseiften Typs, bei dem der Anteil an Hydroxylgruppen so hoch gewählt ist (ca. 88 %), daß das Gesamtmolekül wasserlöslich wird, der Kristallinitätsgrad aber noch gering ist und somit eine schnelle Auflösung in Wasser erreicht wird, sinnvoll sein. Das trifft beispielsweise für die Stabilisierung von Dragiersuspensionen durch PVAL zu.

1.4. Anwendungsgebiete

1.4.1. Technischer Bereich

PVAL wird bisher hauptsächlich im industriellen, nicht pharmazeutischen Bereich eingesetzt. So wird es als Quasiemulgator und Schutzkolloid zur Herstellung und Stabilisierung von Kunststoff-Dispersionen verwendet (12-14), daneben als Schlichtemittelrohstoff in der Textilindustrie. Weitere Anwendungen finden sich zur Herstellung von Klebstoffen (15) und in der Papierindustrie für die Fertigung von Spezialpapieren und fettdichten Papierbeschichtung (16). Die Keramik-Industrie setzt PVAL als temporäres Bindemittel insbesondere für Elektroisolatoren (17) ein, daneben kann PVAL thermoplastisch zu Folien, lösungsmittelresistenten Schläuchen und Spritzgußartikeln (18) verarbeitet werden. Ein weiteres Einsatzgebiet von PVAL ist die Anstrichtechnik, die PVAL als Spachtelmasse (19) sowie in Leimfarben als Bindemittel (20) anwendet.

1.4.2. Pharmazie, Medizin und Kosmetik

Eine Verwendung von PVAL als Hilfsstoff in der Pharmazeutischen Technologie und Medizin wurde bereits vor Jahrzehnten für den Einsatz als Spreng- und Bindemittel angeregt (21) und insbesondere in den Ostblock-Staaten forciert (22). Rückblickend betrachtet ist insbesondere interessant, daß in den Nachkriegsjahren erhofft wurde, mit steigendem Einsatz von PVAL in der Pharmazie den Bedarf an polymeren Nahrungsmitteln für technische Zwecke senken zu können (22).
Es ist somit nicht überraschend, daß eine Vielzahl der in der Literatur beschriebenen Anwendungsgebiete aus Publikationen der Ostblockstaaten entnommen sind. Erst in jüngster Zeit findet auch PVAL in den westlichen Industrienationen vermehrt Eingang als galenischer Hilfsstoff.

So wird z.B. PVAL in folgenden offizinellen Werken in Form einer Monographie beschrieben: USP XXI, 2. AB/DDR und DAC 1979, 4. Erg. Lieferung.

Ursprüngliche Einsatzgebiete von PVAL waren die Herstellung von Klebstoffgranulaten (23) und die Stabilisierung von Dragiersuspensionen (24-27) sowie als viskositätserhöhender Zusatz in Augentropfen (35) und Kontaktlinsenflüssigkeiten.

Weitere Verwendungsmöglichkeiten sind:

- Verdickungsmittel disperser Systeme (22,34)
- Stabilisator für Emulsionen
- Erhöhung der Bruchfestigkeit von Tabletten (22)
- Quell- und Sprengmittel in Tabletten (31,33,45)
- Gerüstbildende Komponente in Gelen und Salben (22,28-30)
- Hilfsstoff in Kapseln, Pillen, Pastillen und Suppositorien (32,36,37,38,39,40,42)
- Plasmaersatzmittel (21)
- Filmüberzüge für feste Arzneiformen (38,41,43,57)
- Verkapselung instabiler Wirkstoffe (42,44,46,49,51)
- Gewinnung überzogener Wirkstoffe (47-48)
- Verpackungsmaterial für Suppositorien (50)
- Hilfsstoff zur Herstellung eines Chloramphenicol-Depotgels (52)
- Herstellung mikrokristallinen Chloramphenicols (53)
- Sprüheinbettung von Digoxin und Phenobarbital (58-59)

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit war insbesonders interessant herauszufinden, inwieweit PVAL als Hilfsstoff zur Formulierung von Arzneiformkörpern mit anhaltender oder verzögerter Wirkstoffliberation geeignet ist.
KORSMEYER et al. verwendeten PVAL als Hilfsstoff für matrixkontrollierte Wirkstofffreigabe von Phenylpropanolamin (54) aus Formkörpern und GRASS et al. zeigten die Verwendung von PVAL zur Herstellung bioabbaubarer Filme zur ocularen Anwendung auf (55). Die Herstellung von festen Medikamententrägern für die ophthalmologische Anwendung mit PVAL als Polymer ist Anspruch

verschiedenster Patente. PVAL-Retard-Mikrokapseln sind Anspruch eines Japanischen Patents (56).
Mit dem Nitroglycerol enthaltenden Transdermalen Therapeutischen System der Firma KEY, USA (im Handel als Nitropflaster ratio pharm®), liegt eine weitere Arzneiform vor, deren Retardierung mit PVAL erreicht wird (60).

Neben diesen zahlreichen Verwendungsmöglichkeiten in der Pharmazie kann PVAL auch für spezielle medizinische und kosmetische Zwecke Anwendung finden.
Außer der Herstellung von Schwammprothesen zur Brustplastik (61) findet PVAL Einsatz als chirurgisches Nahtmaterial, welches je nach Art der Herstellung resorbierbar oder nicht resorbierbar anfällt (62,63). Neuere Entwicklungen betreffen den Einsatz von PVAL zur Schaffung eines temporären Hautersatzes nach Verbrennungen (64).

Im Bereich der Kosmetik und Hygiene wird PVAL zur Herstellung von Eyelinern, Gesichtsmasken, Hautschutzsalben und Handreinigungsmitteln eingesetzt (65).

1.5. Toxikologische Beurteilung

Trotz der aufgezeigten vielfältigen Einsatzmöglichkeiten von PVAL wurde bis Ende 1984 noch keine allgemein anerkannte toxikologische Langzeit-Unbedenklichkeitsprüfung durchgeführt (66), was sicherlich mit ein Grund für die eher zaghafte Verwendung in der Pharmazie sein dürfte.
Verschiedene Autoren (67-68) konnten zwar die toxikologische Unbedenklichkeit von PVAL beweisen, jedoch wurden dabei nur flüssige Zubereitungen untersucht.
PVAL wird in der Bundesrepublik Deutschland nur als sog. technische Qualität hergestellt, für die die Hersteller bei pharmazeutischer Anwendung keinerlei Haftung übernehmen. Wie Untersuchungen jedoch zeigten, entsprechen sämtliche Handelsprodukte

den Monographien der Arzneibücher bzw. des DAC 79, was nicht gegen eine Verwendung der technischen Produkte in Pharmazeutika spricht. Eine zusätzliche Prüfung auf Methanol- und Katalysatoren-Spuren könnte im Einzelfall notwendig sein, wobei Katalysatoren in der Regel bei der Prüfung auf Schwermetalle erfaßt werden dürften.
Nach dem Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetz (LMBG) kann PVAL zur Herstellung von Folien als Verpackungsmaterial verwendet werden.

1.6. Biopharmazeutische Betrachtungen über Polyvinylalkohol

Im Arbeitskreis von FRÖMMING (163) wurden umfangreiche Untersuchungen zur Retardierung und Beeinflussung der Liberationsgeschwindigkeit von Na-Salicylat und Chinidinsulfat aus polyvinylalkoholhaltigen Komprimaten durchgeführt.
Neben zahlreichen in-vitro-Freisetzungsverläufen konnte dabei auch anhand durchgeführter in-vivo-Serumbestimmungen die Eignung von PVAL als Hilfsstoff für Formkörper mit einer protrahierten Wirkstofffreigabe gefunden werden.

1.7. Zielsetzung

Obwohl die biopharmazeutischen Aspekte von PVAL hinsichtlich der Gewinnung von Retard- und Depotformkörpern (vgl. 1.6.) bereits ausführlich beschrieben (163) und in der Literatur eine Fülle von Anwendungsmöglichkeiten in Technik, Pharmazie und Kosmetik aufgezeigt wurden, mußten für den pharmazeutischen Technologen entscheidende Informationen über das Verhalten von PVAL erst gewonnen werden.

Angesichts dieser Informationslücken, gerade hinsichtlich des verfahrenstechnischen Sektors, war zunächst eine Untersuchung und Kennzeichnung der verschiedenen Produkte aus galenischer Sicht notwendig.
Dazu sollten die gängigen Methoden wie Differentialthermoanalyse (DTA), Thermogravimetrie (TG), Infrarotspektroskopie (IR), Rasterelektronenmikroskopie (REM), Polarisationsmikroskopie (PMK) und Röntgendiffraktometrie (RD) eingesetzt werden. Außerdem erschien es angeraten, das Wassersorptionsverhalten und die Wechselwirkungstendenz von PVAL eingehend zu beschreiben.

Da unseres Wissens die Verpressung polyvinylalkoholhaltiger Komprimate unter Produktionsbedingungen bisher noch nicht Gegenstand literaturbekannter Arbeiten war, mußte ein weiteres Hauptaugenmerk die Untersuchung der Tablettierfähigkeit von PVAL zunächst auf Exzenterpressen, vor allem aber auf modernen Hochleistungsrundläufermaschinen sein. Hier wäre vor allem zu prüfen, ob alle uns zur Verfügung stehenden Typen gleiches Preßverhalten zeigen oder unterschiedliche Tablettiereigenschaften nachgewiesen werden können.

Daneben erschien die Verwendung von PVAL als Retardierungshilfsstoff fester Arzneiformen sinnvoll zu sein, wobei auch hier im Vordergrund die Prüfung der Frage stehen sollte, welche PVAL-Produkte sich als am besten geeignet erwiesen und inwieweit sich die einzusetzende Konzentration hinsichtlich der physikochemischen Parameter auswirkt.

Nach Klärung dieser Fragen sollten PVAL-haltige Komprimate unterschiedlicher Größe und unter verschiedenen Preßparametern hergestellt werden und deren Eigenschaften sowie das Liberationsverhalten systematisch untersucht werden.

Darüber hinaus sollte die Möglichkeit der Gewinnung sehr klein dimensionierter Formkörper für die ophthalmologische Anwendung beschritten werden. Bisher wurden für diesen Zweck nur speziell präparierte Polymethylmethacrylat-Typen mit einer Mindestfilmbildungstemperatur $\geq 50\ ^{o}C$ eingesetzt (116).

Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen sowohl vom Ausgangsmaterial als auch von hergestellten Komprimaten sollten Aufschluß über unter Umständen auftretendes unterschiedliches Freisetzungsverhalten aus den Formkörpern geben.

Bekanntlich kann die galenische Eignung eines Hilfsstoffes nur umfassend beurteilt werden, wenn die entsprechenden Prüfungen hinsichtlich Liberationsverhalten nicht an Placebomischungen, sondern mit definierten Arzneistoffen durchgeführt werden.

Als Modellwirkstoffe wurden in erster Linie Ascorbinsäure und Procainhydrochlorid - u.a. wegen der günstigen Nachweismöglichkeiten - eingesetzt, ohne daß die therapeutische Eignung für eine Retardformulierung damit angesprochen werden soll.

2. PHYSIKALISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN VON PVAL

Für die Arzneizubereitung ist es von Bedeutung, zunächst exakte Kenntnisse der Reinheit und physikalischen Eigenschaften zu erhalten. Diese Untersuchungen sind vor allem dann wichtig, wenn - wie in unserem Fall - der Hilfsstoff in hoher Konzentration in die Arzneiform eingearbeitet werden soll.

2.1. Prüfung nach den Kriterien des DAC 1979

Da PVAL im Arzneibuch der Bundesrepublik Deutschland nicht enthalten ist, wurde nach der Monographie "Polyvinylalkohol 88" des DAC 79 (69), die allerdings nur teilverseifte PVAL-Typen umfaßt, geprüft.
Für die vollverseiften Typen wurden die gleichen Untersuchungen durchgeführt, wobei hier für die Esterzahl die Anforderungen des 2. AB/DDR (70) herangezogen wurden.
Dadurch sollte auch gezeigt werden, daß die verschiedenen handelsüblichen Sorten den Anforderungen an die pharmazeutische Qualität, wie sie die Monographien fordern, genügen.

Tabelle 2 faßt die erhaltenen Werte zusammen:

Prüfung	4-98 (G)	4-88 (G)	28-99 (G)	30-92 (G)	26-88 (G)	M 05/20 (P)	G 04/20 (G)	22.000 (P)	72.000 (P)	100.000 (P)	DAC Sollwert
Viskosität* (mPa·s)	4,4	3,9	27,1	30,0	26,5	4,7	3,8	3,8	28,2	39,7	± 15% der angegebenen Visk.
pH-Wert**	5,9	4,9	5,2	5,2	4,85	6,4	6,4	5,3	5,1	6,3	4,5 - 7,0
Säurezahl	1,4	1,2	0,3	1,2	1,2	0,3	0,7	0,7	0,3	0,5	max. 3,0
Esterzahl	19,2	139	11,3	97	137	17,4	18,6	19,3	25,0	140	127 - 147 DAC max. 25 2.AB/DDR
unlösl. Verunreinigungen (%)	0,06	0,05	0,1	0,1	0,12	0,07	0,1	0,07	0,09	0,6	max. 0,1
Trocknungsverlust (%)	1,46	4,7	1,34	1,28	1,47	4,54	1,28	3,28	3,9	3,9	max. 5,0
Sulfatasche (%)	0,3	0,45	0,2	0,3	0,25	0,2	0,65	0,25	0,15	0,15	max. 1,0
Aussehen der Prüflösung	+	+	+	+	+	- trüb gelb	+	- trüb gelb	- trüb gelb	- trüb gelb	

Tab. 2 Prüfung verschiedener Polyvinylalkohol-Handelsprodukte nach DAC 1979

* Viskosität: berechnet und korrigiert nach DAC 79, DIN 51562 (Ubbelohde-Viskosimeter)

** pH-Wert : gemessen nach Ph.Eur. (71,72) in der Prüflösung (5 % in Wasser)

\+ schwach opaleszierend, nicht stärker gefärbt als die Farbvergleichslösung G6 (Ph.Eur., Methode II)

Die gewonnenen Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die technische Qualität den Anforderungen der Monographien im DAC bzw. 2. AB/DDR gerecht wird. Alle Proben entsprachen bezüglich Viskosität und Hydrolysegrad ihrer Spezifikation und auch der Trocknungsverlust als Maß für noch im PVAL enthaltenes Wasser und geringe Mengen Methanol ist weit geringer als es der Grenzwert des DAC 79 vorsieht (maximal 5 % Trocknungsverlust).
Eine kolorimetrische Bestimmung des Methanolgehaltes nach (185) ergab eine Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze.

2.2. Mikroskopische Untersuchungen im polarisierten Licht

Wie bereits erwähnt, wird PVAL in Form plattenartiger Granulate (G) mit einem Durchmesser zwischen 0,2 und 3 mm bzw. als faseriges Pulver (P) mit einer durchschnittlichen Faserlänge von ca. 450 µm in den Handel gebracht. Daneben stellte die Firma HOECHST je zwei teil- bzw. vollverseifte PVAL-Typen unterschiedlicher Molmasse als gemahlenes Produkt (M) mit einem Korndurchmesser von ca. 300 µm zur Verfügung.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die jeweilige Handelsform der untersuchten Präparate:

Lfd. Nr.	PVAL-Typ	Hersteller	Pulver (P) faserförmig d_{max} 450 µm	Granulat (G) plattenartig d_{max} 3,0 mm	gemahlen (M) d_{max} 300 µm
1	Mowiol® 4-98	HOECHST AG		+	+
2	28-99			+	+
3	4-88			+	+
4	30-92			+	
5	26-88			+	+
6	Polyviol® M 05/20	WACKER	+		
7	G 04/20	CHEMIE		+	
8	PVAL 22.000	FLUKA AG	+		
9	72.000		+		
10	100.000		+		
11	PVAL 30-94	BASF	nicht zuzuordnen		

Tab. 3 Handelsformen verschiedener PVAL-Handelsprodukte

Polymere Verbindungen mit geordnetem Molekülaufbau haben die Eigenschaft polarisiertes Licht zu verändern, d.h. sie weisen längs einer gewissen Strukturrichtung einen anderen Brechungsindex auf als quer dazu. Diese sog. doppelbrechenden Medien werden als optisch anisotrop bezeichnet und zeigen bei Betrachtung im Polarisationsmikroskop (Rot I) die Polarisationsfarben gelb, blau und rot auf. Sollten nun PVAL-Moleküle gerichtete Molekülverbände besitzen, muß dies durch das Auftreten von Polarisationsfarben zu erkennen sein.

Es war nun interessant festzustellen, daß eine Doppelbrechung nur bei den plattenartigen Granulaten (G) (lfd. Nr. 1-5 und 7) auftrat, während alle anderen Proben offensichtlich isotrop vorlagen. Ursache dafür muß wohl eine Zerstörung der geordneten Bezirke im Molekül durch tribomechanische Beanspruchung bei der Zerkleinerung sein.

Die Abbildungen 7 bis 9 zeigen die verschiedenen PVAL-Produkte unter dem Polarisationsmikroskop (PMK).

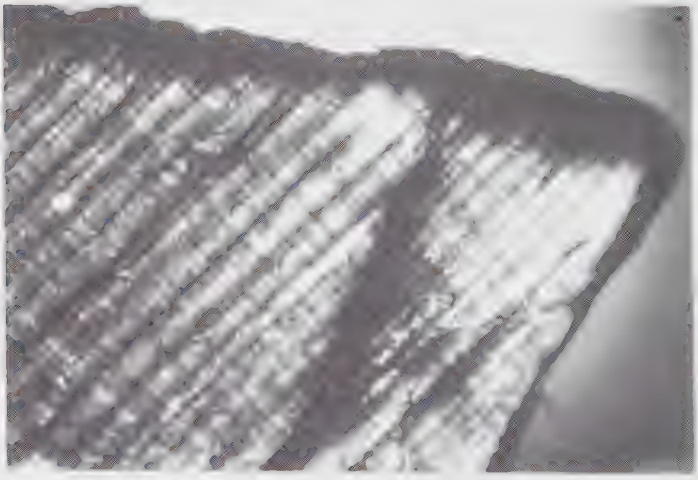


Abb. 7 PMK-Aufnahme von Mowiol® 4-88
schuppenartiges Granulat (G) mit Doppelbrechung

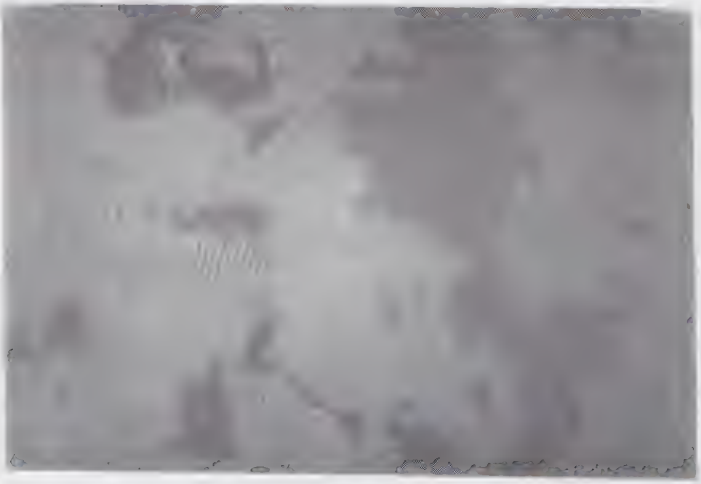


Abb. 8 PMK-Aufnahme von Polyviol 72.000 Pulver (P)
(optisch isotrop)

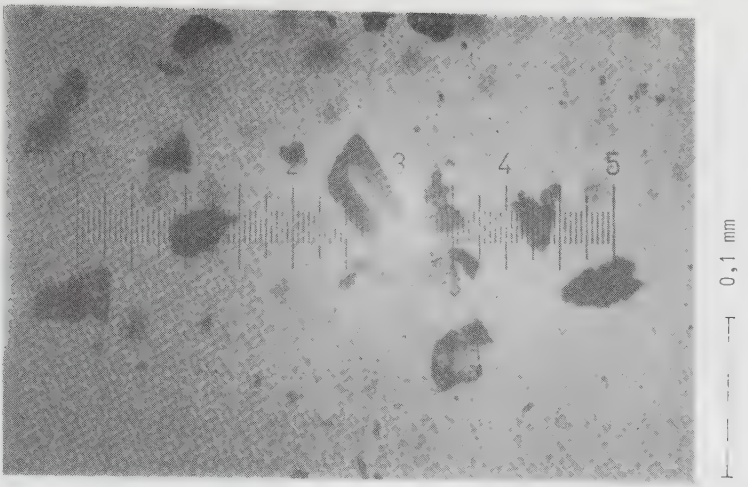


Abb. 9 PMK-Aufnahme von Mowiol® 4-98 Mahlprodukt (M) (optisch isotrop)

2.3. Röntgendiffraktometrie (RD)

Da durch die oben beschriebenen PMK-Untersuchungen zumindest bei einigen Formen das Vorhandensein eines gewissen Ordnungszustandes postuliert werden kann, sollte dies durch röntgenpulverdiffraktometrische Untersuchungen bestätigt werden. Diese Untersuchungsmethode erlaubt die Kristallinität bzw. den Ordnungszustand einer Substanz aus der Röntgenbeugung ersehen zu können.

Alle untersuchten PVAL-Typen zeigten dabei im Pulverdiffraktogramm keine eng begrenzten Reflexe, wie sie für Kristalle oder Kristallite typisch wären. Allerdings kann den Messungen die Existenz einer Vorzugsrichtung entnommen werden, die sich durch einen breit angelegten Peak mit einem Maximum bei ca. 2Θ $19{,}2^{o}$ auszeichnet. Auffällig war die Feststellung, daß die sich im PMK unterschiedlich verhaltenden Typen im RD keine Unterschiede aufwiesen. Dieses Verhalten weicht von den Beobachtungen ab, die GERST (184) in unserem Arbeitskreis bei Cellulose-

typen machte. Während bei Cellulose durch Mahlung die geordneten Bezirke offensichtlich zerstört werden und damit die Peakintensität abnimmt, weist PVAL sowohl als Granulat als auch nach tribomechanischer Behandlung stets gleiche Peakintensität auf.

Nachfolgende Abbildungen zeigen die Pulverdiffraktogramme der verschiedenen PVAL-Typen und -Formen.

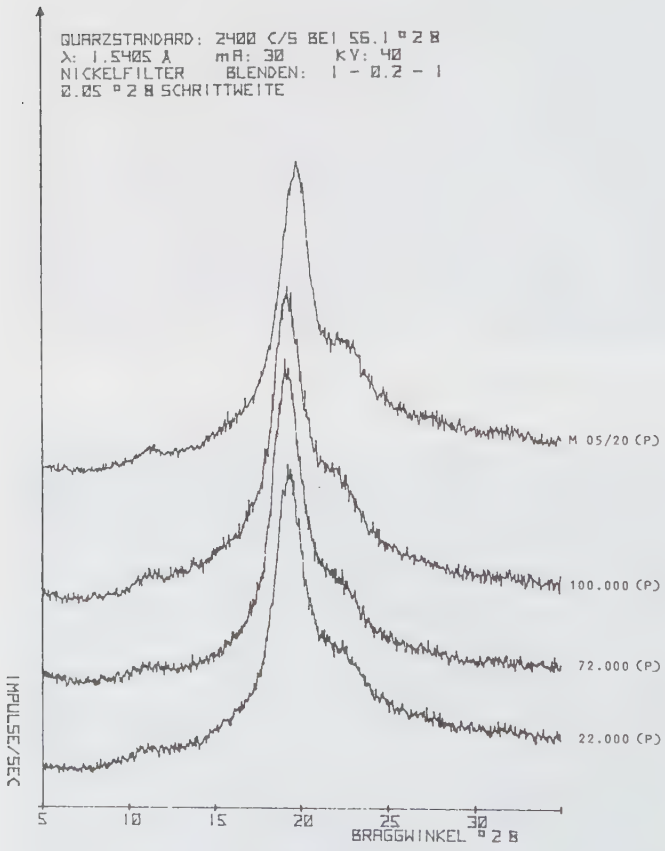


Abb. 10 Röntgendiffraktogramm pulverförmiger-(P)- Polyvinylalkohole

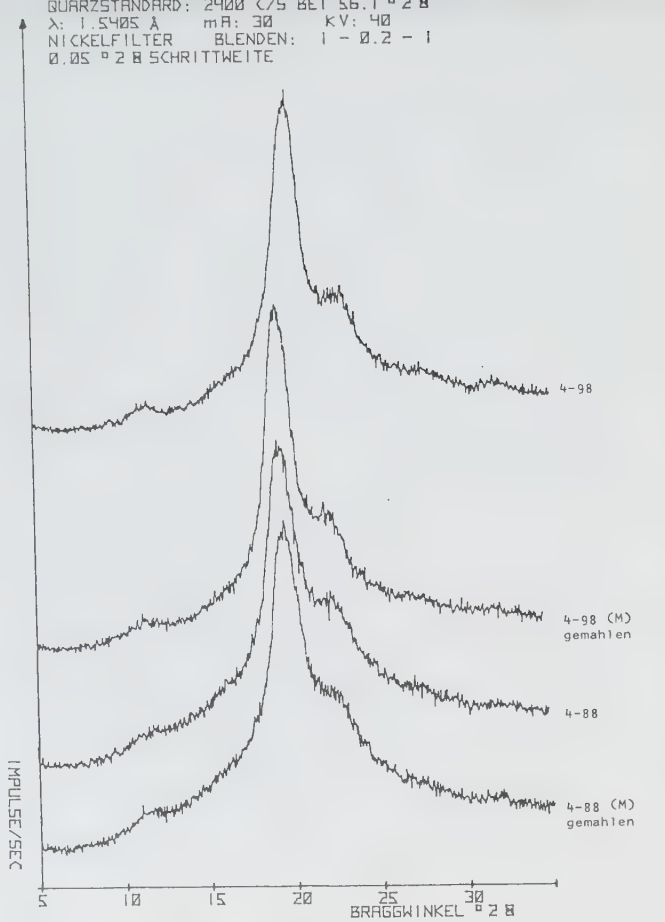


Abb. 11

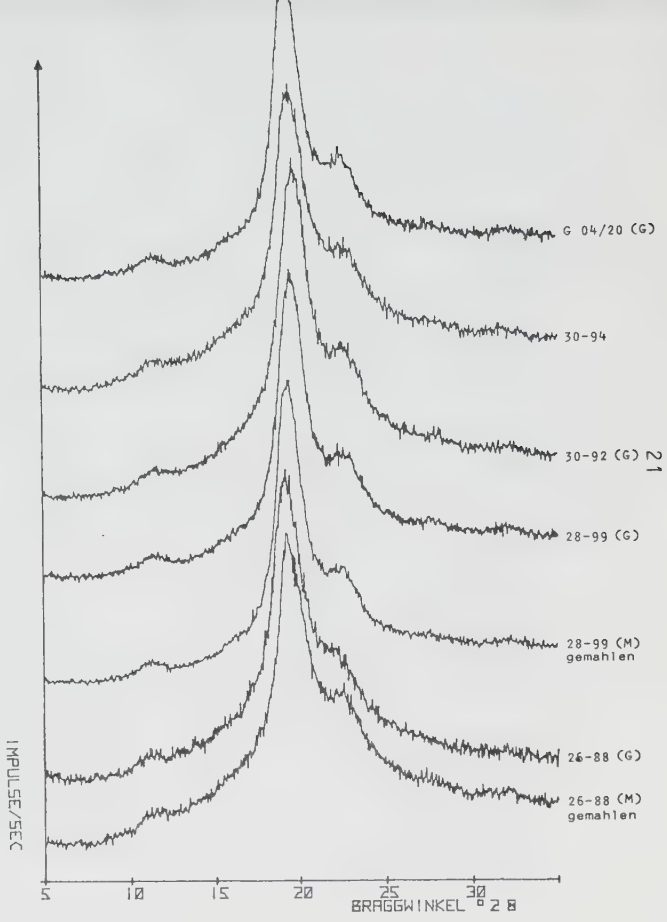


Abb. 12

Röntgendiffraktogramme von PVAL-Granulaten und PVAL-Mahlprodukten (M)

Wie aus den Abbildungen 10 bis 12 deutlich zu ersehen ist, tritt bei einem Beugungswinkel um $2\Theta = 20^{o}$ ein intensives Beugungs-"Halo" auf. Dieses Halo ist durch Interferenz der Streustrahlungen von verschiedenen Einzelmolekülen bedingt, die nicht mehr völlig ungeordnet zueinander liegen und hängt im wesentlichen von der nächsten Nachbarschaft der Moleküle ab (179). Man kann nach der Bragg'schen Gleichung aus der Lage des Halos den mittleren bevorzugten Abstand der Moleküle berechnen:

Im vorliegenden Fall ergibt sich nach:

$$n \cdot \lambda = 2 \cdot d \cdot \sin\Theta \quad \text{(Braggsche Gleichung) bzw.}$$

$$d = \frac{n \cdot \lambda}{2 \cdot \sin\Theta}$$

für die gemessenen Glanzwinkel $2\Theta = 19{,}4^{o}$ ein Netzebenenabstand von 2,32 Å.

HALLE und HOFMANN (180) haben aus PVAL-Filmen bzw. -Fäden eine Identitätsperiode von 2,57 Å bestimmt, was mit den von uns bestimmten Werten gut übereinstimmt. Zum Vergleich liegt bei Polymethylen, welches sich von PVAL durch das Fehlen von Hydroxylgruppen unterscheidet, die Identitätsperiode bei 2,54 Å (180).

Überraschend war auch, daß teil- bzw. vollverseifte Typen keine unterschiedlichen Beugungsmuster ergaben, wie es eigentlich bei Betrachtung des von I. SAKURADA entworfenen Strukturmodells von PVAL zu erwarten gewesen wäre.

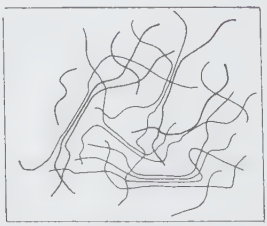


Abb. 13 Strukturmodell nach I. SAKURADA

Nach (73) sollten bei teilverseiftem PVAL vorhandene Acetylgruppen im Makromolekül die Orientierungstendenz von PVAL-Ketten zueinander verringern und damit die Kristallinität herabsetzen.

Aus diesen Betrachtungen kann postuliert werden, daß die durch RD- und PMK-Untersuchungen bestätigte Vorzugsrichtung im Molekül zumindest zum Teil durch Zug- und Scherkräfte bzw. durch Ausgießen von Filmen aus Lösungen und anschließendem Trocknen erzeugt werden (74).

HOFMANN (180) postuliert einen Aufbau des PVAL aus Kristalliten, die durch Dehnen (z.B. Walzentrocknung) in der Wärme parallelisiert werden.

Zum gleichen Ergebnis kommt auch HALLE (179), der das beobachtete Röntgendiffraktogramm von PVAL als "Richteffekt" deutet, d.h. ein nichtorientiert kristallisiertes Polymer wird durch Dehnung orientiert und ergibt ein sog. Faserdiagramm mit einem Intensitätsmaximum bei 2θ ca. 20^{o}, wie es in den Abbildungen 10 bis 12 dargestellt ist.

Folgende Abbildungen zeigen die modellhafte Vorstellung von ungedehnten bzw. unter erfolgter Orientierung gedehnten Polymeren:

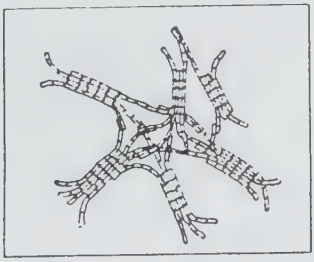


Abb. 14 Fransenmodell von ungedehnten Polymeren (nach 181)

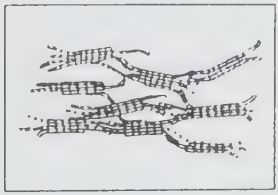


Abb. 15 Fransenmodell von gedehnten und orientierten Polymeren (nach 181)

Exakte Bestimmungen der Kristallinität verschiedener PVAL-Typen könnten entweder durch Kleinwinkelaufnahmen gewonnen bzw. als Methode der Wahl (66) über die Schmelzenthalpien aus DSC-Messungen erfolgen, wobei letztere Methode einer speziellen Aufbereitung bedarf, die nicht mitgeteilt werden konnte (66).

Ein weiteres praxisrelevantes Untersuchungsziel war eine unter Umständen auftretende Veränderung des Beugungsmusters in Abhängigkeit von der Temperatur.
Dazu wurden die Proben im Röntgendiffraktometer diskontinuierlich um jeweils 25 K bis zum - in der DTA als endothermer Peak sichtbaren - Schmelzbereich bei ca. 225 ^{o}C aufgeheizt und jeweils ein Pulverdiffraktogramm hergestellt.

Wie aus der folgenden Abbildung deutlich zu erkennen ist, bewirkt die Temperaturerhöhung keine qualitativen Veränderungen des Beugungsmusters; die Braggwinkel des Halos bleiben konstant, allerdings wird bei Annäherung an den Schmelzbereich eine Abnahme der Impulse/sec sichtbar, was durch die hier ablaufenden physiko-chemischen Vorgänge im Hinblick auf die eintretende Erweichung zu erwarten war.

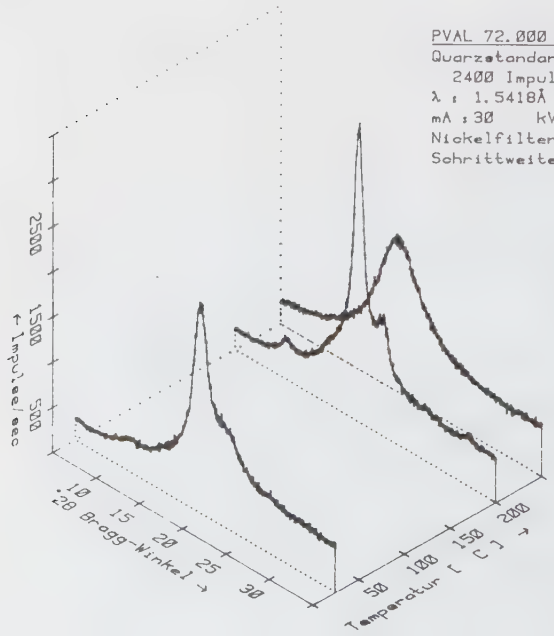


Abb. 16
Röntgendiffraktogramme von PVAL 72.000 (P) bei unterschiedlichen Temperaturen

2.4. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen (REM)

Angesichts der im Lichtmikroskop auftretenden Unterschiede sollte mit Hilfe rasterelektronenmikroskopischer Betrachtungen der Ausgangsmaterialien festgestellt werden, ob sich auch mit dieser Methode bei den verschiedenen Produkten Unterschiede hinsichtlich ihrer Erscheinung nachweisen lassen.
Eingesetzt wurden drei Faser-(P), Granulat-(G) bzw. Mahlprodukte (M) zweier Hersteller, die hinsichtlich der Molmasse und des Hydrolysegrades identisch waren.
Wie aus Abbildung 17 und 18 hervorgeht, sind deutliche Strukturunterschiede zu erkennen:

Abb. 17 (900x)

REM-Aufnahme von faserartigem PVAL FLUKA 22.000 (P)

⟷ 10 µm

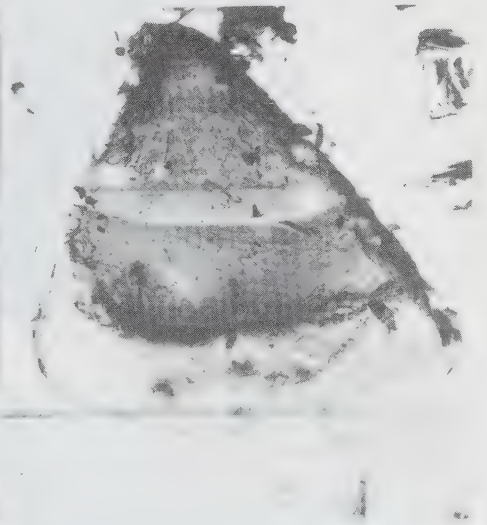


Abb. 18 (900x)

REM-Aufnahme von kristallartigem, gemahlenem PVAL 4-88 HOECHST (M)

⟷ 10 µm

Während bei dem pulverisierten (P) Typ (Abb. 17) durch die REM-Betrachtung eindeutig eine stark verzweigte und unregelmässige Faserstruktur, änlich den Cellulosen, beobachtet werden konnte, zeigte der gemahlene Typ (M) (Abb. 18) scharfkantige, oberflächlich sehr glatte Kristalle.
Bei dem Granulat-Typ (G) (Abb. 19) ist deutlich die wellenförmige Schuppung und eine glatte Oberfläche zu erkennen.
Auch andere Produkte der genannten Hersteller (s. Tab. 1, S. 4) zeigten die gleichen morphologischen Unterschiede.

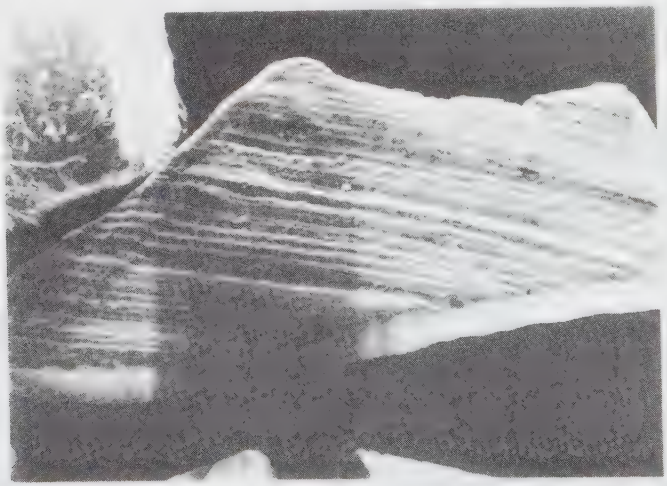


Abb. 19 (40x) ⊢ ⊣ 1 mm
REM-Aufnahme von schuppenartigem Granulat (G) 4-98 HOECHST

Die Frage, ob sich aus diesen Unterschieden, die so nicht zu erwarten waren, und offensichtlich durch unterschiedliche Herstellungstechnologien der Polyvinylalkohole bedingt sind (66), auch Auswirkungen auf die Tablettierbarkeit und die galenischen Kennzahlen ergeben, mußte Gegenstand spezieller Untersuchungen sein. Ohne späteren Untersuchungen vorgreifen zu wollen, kann dem faserförmigen PVAL gute Trockenbindemittelwirkung und den

kristallartigen Typen gutes Fließverhalten zugeordnet werden. Zahlreiche Tablettierversuche werden dies noch verdeutlichen.

2.5. Differentialthermoanalytische Untersuchungen

2.5.1. Einleitung

DTA-Untersuchungen, deren Funktionsweise ausführlich von D. SCHENK (75) beschrieben wurde, sind unentbehrliche Hilfsmittel für die analytische Charakterisierung von Wirk- und Hilfsstoffen. Vor allem sind Informationen über Kristallisations- und Schmelzprozesse sowie Glasübergang und Abbaureaktionen mit Hilfe dieser Methode relativ leicht zu gewinnen (76).
Im PVAL-Molekül können als Folge der Energiezufuhr Glasübergangs-, Schmelz-, Erweichungs- und evtl. Zersetzungstemperaturen (77-78) beobachtet werden.
Da diese verschiedenen Temperaturbezeichnungen in der Literatur mitunter mit unterschiedlichen Inhalten belegt werden, soll zunächst eine kurze Definition dieser Begriffe erfolgen.

2.5.2. Thermische Übergänge in Polymeren

Anders als in der niedermolekularen Chemie, geht das Erweichen erstarrter makromolekularer Stoffe nicht in der Weise vor sich, daß bei einer bestimmten Temperatur die zwischenmolekularen Kräfte durch die thermische Bewegung der Moleküle sprunghaft überwunden werden und der Stoff diskontinuierlich flüssig wird, vielmehr erfolgt der Übergang fest/flüssig über einen größeren Temperaturbereich. Dies ist darauf zurückzuführen, daß infolge der Struktur der Kettenmoleküle verschiedene Arten von Bewegungsformen auftreten können und zwar insbesondere die Bewegung mehrerer Kettensegmente innerhalb eines Makromoleküls (sog.

Mikro-Brownsche Bewegung) einerseits und die Bewegung des gesamten Moleküls relativ zu anderen (Makro-Brownsche Bewegung) andererseits (78).

Unterhalb einer bestimmten Temperatur, der sog. Glas(übergangs)-temperatur T_g sind beide Bewegungen weitestgehend eingefroren, oberhalb von T_g setzt die Mikro-Brownsche Bewegung verstärkt ein, so daß es zum Erweichen und bei Krafteinwirkung zu einer starken Deformation des Materials kommt (79). Bei der Glastemperatur T_g ändern sich physikalische Eigenschaften sprunghaft, wie z.B. die Dielektrizitätskonstante, die spez. Wärme, der Ausdehnungskoeffizient und das Elastizitätsmodul. Die temperaturabhängige Messung dieser Größen dient zur Bestimmung der Glastemperatur.

In der Praxis wird statt dessen häufig die Erweichungstemperatur angegeben, die nahe bei T_g liegt (79). Man ermittelt sie dadurch, daß man das zu untersuchende Polymer unter konstanter mechanischer Belastung langsam erwärmt bis es eine bestimmte Verformung erfährt. Da die Temperatur durch die Versuchsbedingungen beeinflußt wird, muß eine Normierung erfolgen, die eine Vergleichbarkeit gewonnener Werte erlaubt. Eine Methode ist die nach VICAT (79), bei der Kraft, Auflagefläche und Eindringtiefe definiert sind.

Als Schmelztemperatur wird diejenige Temperatur bezeichnet, bei der die mehr oder weniger geordneten Bereiche eines Polymeren in den ungeordneten Zustand der Schmelze übergehen. Makromoleküle haben aber selten eine definierte Schmelztemperatur, sondern vielmehr einen mehr oder weniger großen Schmelzbereich, der zudem von verschiedenen Faktoren beeinflußt wird.
Eine Bestimmung kann mittels DTA bzw. DSC erfolgen, sowie bei Polymeren mit zumindest teilweise geordneten Strukturen durch eine Änderung der Doppelbrechung in einem heizbaren Polarisationsmikroskop beobachtet werden.

Unter Zersetzungstemperatur versteht man die Temperatur, bei der eine irreversible Zerstörung des Moleküls z.B. durch oxidative Prozesse erfolgt; bei PVAL insbesondere pyrolytische, mit

Massenverlust einhergehende Reaktionen infolge Dehydratisation und Depolymerisation (77). In der DTA ist dies leicht durch eine exotherme Wärmetönung auszumachen.
Die skizzierten Erscheinungen treten bei DTA-Kurven in folgender Reihenfolge auf:

Glasübergangstemperatur < Lösungsmittelverlust < Erweichungstemperatur < Schmelztemperatur (Schmelzbereich) < Zersetzungstemperatur

2.5.3. Vergleichende Untersuchungen verschiedener Polyvinylalkohole

Nach Vorversuchen in Luftatmosphäre wurden die DTA-Untersuchungen grundsätzlich - um oxidativ bedingte exotherme Prozesse zu vermeiden - unter Inertbegasung in Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

In Abbildung 20 bis 22 sind die DTA-Kurven der einzelnen PVAL-Produkte, geordnet nach Verseifungsgrad und morphologischem Erscheinungsbild, dargestellt.

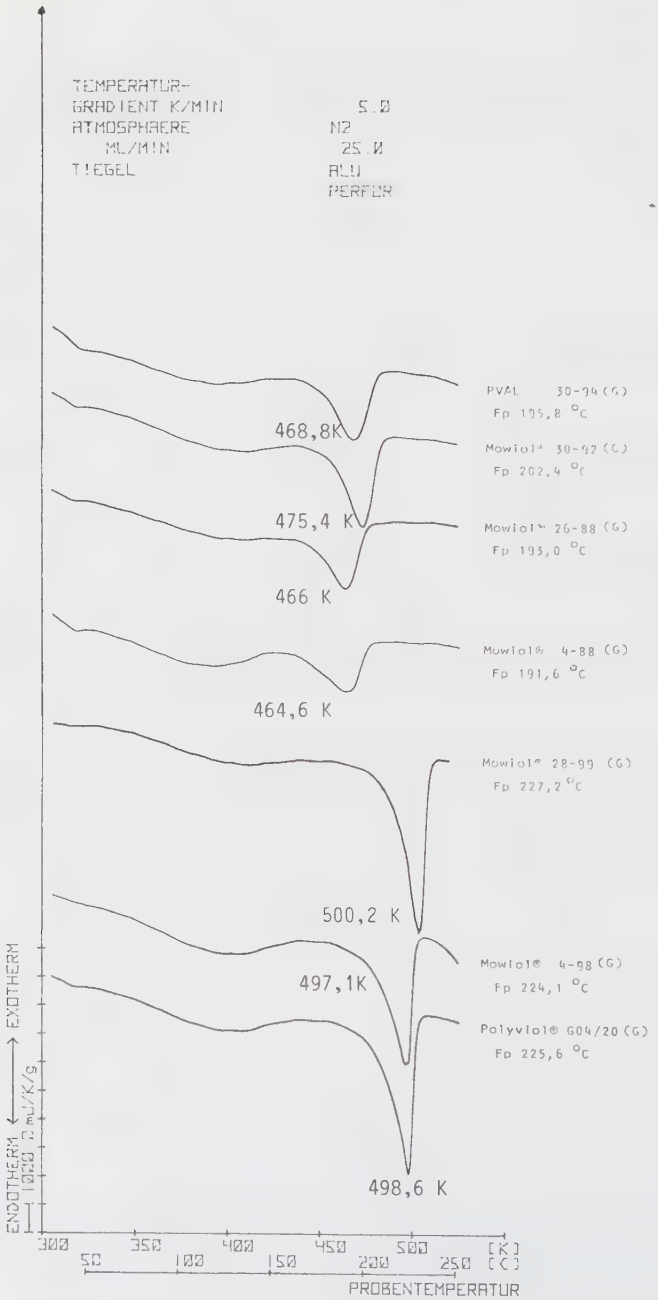


Abb. 20 DTA-Kurven von PVAL-Granulaten (G)

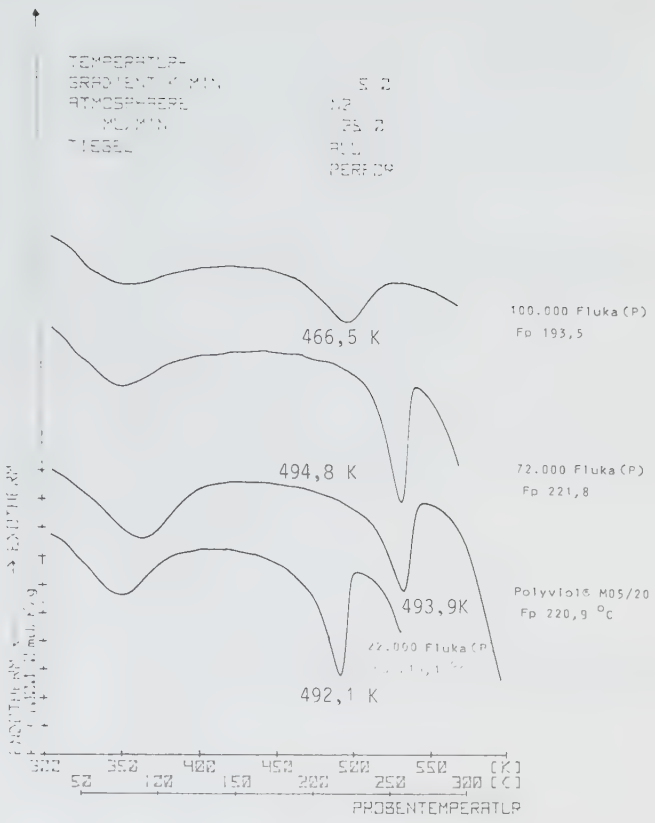


Abb. 21 DTA-Kurven von PVAl-Pulvern (P)

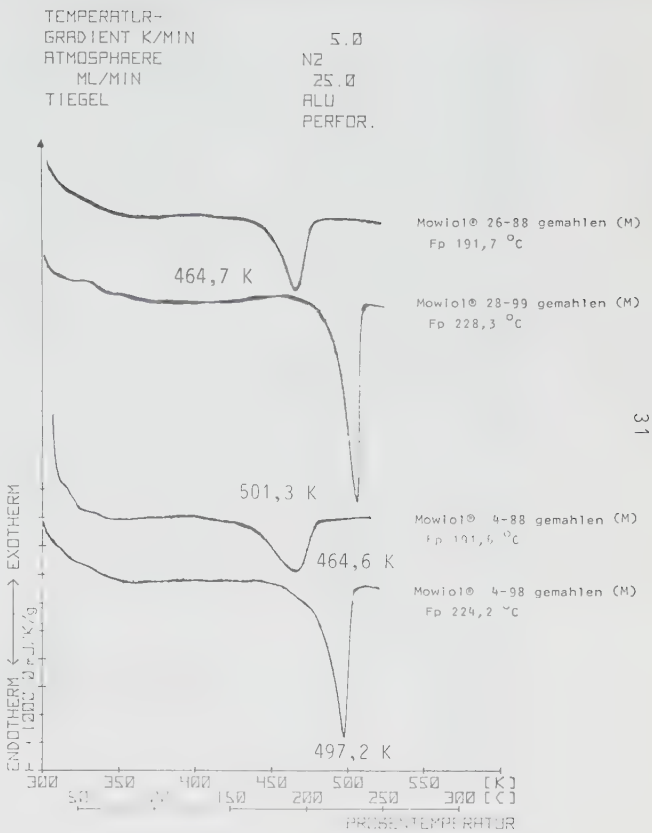


Abb. 22 DTA-Kurven von PVAL-Granulatprodukten (M)

1. Teilverseifte PVAL, d.h. PVAL mit geringerer Ordnungsstruktur, zeigen im Gegensatz zu vollverseiften Typen (höhere Ordnung)
   1. Schmelzbereiche bei niedrigeren Temperaturen (191 - 202 °C) und
   2. geringere Schmelzenthalpien.

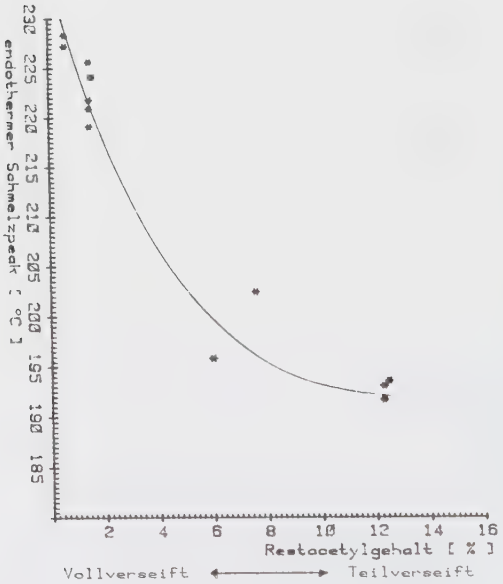


Abb. 23 Temperatur des endothermen Schmelzpeaks in Abhängigkeit vom Restacetylgehalt (≙ Hydrolysegrad)

2. Die relative Molmasse beeinflußt innerhalb der Gruppen von teil- bzw. vollverseiften PVAL, die Temperatur des endothermen Schmelzpeaks nur gering, während die mechanische Festigkeit durch die relative Molmasse wesentlich stärker beeinflußt wird (66).

3. Höhere Molmassen korrelieren mit der Zunahme der Schmelzenergie.

4. Pulverisierte Typen (P) von teil- und vollverseiftem PVAL zeichnen sich durch einen deutlich ausgeprägten endothermen "Bauch" im Temperaturbereich um ca. 75 °C aus.

5. Gemahlene Produkte (M) stimmen hinsichtlich der Schmelztemperatur mit den jeweils zugrunde liegenden Granulaten überein. Im Gegensatz zu den pulverisierten Typen sind jedoch keine endothermen Signale bei ca. 75 °C nachweisbar.

Um die Diskussion der gewonnenen Ergebnisse zu erleichtern, werden in nachstehender Übersicht die Meßwerte der verschiedenen Proben tabellarisch erfaßt.

PVAL-Typ	rel. Molmasse	Hydrolysegrad (mol %)	endothermer Peak (°C)	kJ/mol
4-88 (G)	26.000	87,7	191,6	785,7
4-88 (M)	26.000	87,7	191,6	865,8
26-88 (G)	103.000	87,7	193,0	3.097,2
26-88 (M)	103.000	87,7	191,7	3.657
100.000 (P)	100.000	87,5	193,5	3.834
30-92 (G)	95.000	92,4	202,4	4.798,5
30-94 (G)	88.000	94,0	195,8	2.552,9
4-98 (G)	23.000	98,4	224,1	1.528,6
4-98 (M)	23.000	98,4	224,2	1.823
22.000 (P)	22.000	98,5	219,1	858
M 05/20 (P)	22.000	98,5	220,9	859,3
G 04/20 (G)	18.000	98,5	225,6	1.208
28-99 (G)	88.000	99,4	227,2	4.685,4
29-99 (M)	88.000	99,4	228,3	6.001
72.000 (P)	72.000	98,5	221,8	3.670,6

P = Pulver, faserartig / G = Granulat / M = Mahlprodukt

Tab. 4 DTA-Auswertung der untersuchten PVAL

Diese Ergebnisse bestätigen die Eignung der DTA zur Typencharakterisierung der verschiedenen Polyvinylalkohole, da jedem Produkt eine spezifische und reproduzierbare DTA-Kurve zugeordnet werden kann.

Interessant war allerdings die Beobachtung, daß die faserartig, pulverisierten Proben sich durch eine endotherme Wärmetönung bei 75 ^{o}C von den übrigen Produkten unterschieden. Als Ursache für dieses Verhalten wurden Desorptionsprozesse postuliert, vor allem von Wasser und eventuell geringen Methanolmengen.

Eine Abgabe von Wasser aus PVAL-Pulver kann durch vorher sorbierte Luftfeuchtigkeit während der Lagerung erklärt werden, ein geringer Rest-Methanolgehalt könnte durch die Herstellungstechnik (s.d.) bedingt sein.

Die Tatsache, daß diese Desorptionserscheinungen nur bei den faserförmigen Pulvern (P), nicht aber bei den Granulaten (G) und Mahlprodukten (M) auftreten, kann als Folge unterschiedlicher Oberflächenbeschaffenheit der Produkte gedeutet werden:

Die glatten, schuppenartigen Granulate (G) sowie die daraus gewonnenen Pulver (M) neigen offensichtlich in geringerem Maße zur Adsorption von Luftfeuchtigkeit als die feinen faserförmigen Pulverpartikel (P); außerdem scheint bei den Granulaten, durch den Herstellungsprozeß bedingt, der Restmethanolgehalt noch niedriger zu sein als bei den Pulvern.

Diese Erkenntnis machte somit die Klärung der Fragen notwendig, ob es sich tatsächlich um Desorptionserscheinungen handelt und wenn ja, müßte das Sorptionsverhalten der unterschiedlichen PVAL bestimmt werden.

Handelt es sich hierbei tatsächlich um Desorptionserscheinungen von Wasser, wie sie von HAMPERL (78) bereits für eine andere Polymersubstanz, dem Pankreatin beschrieben wurde, müßte dies durch drei unterschiedliche Verfahren zu bestätigen sein:

1. DTA-Kurve nach sorgfältiger Vakuumtrocknung
2. eine 2. Aufheizkurve mittels DTA
3. durch Thermogravimetrie.

Im Rahmen der 1. Methode wurden die Produkte einer Vakuumtrocknung unterzogen und der DTA unterworfen; nach der 2. Methode wurde nach dem ersten Aufheizen in der DTA die Probe abgekühlt und anschließend ein zweites Mal eine Aufheizkurve gefahren. Dabei konnte festgestellt werden, daß im diskutierten Bereich keine endothermen Peaks auftraten.

Abbildung 24 verdeutlicht diese Feststellung:

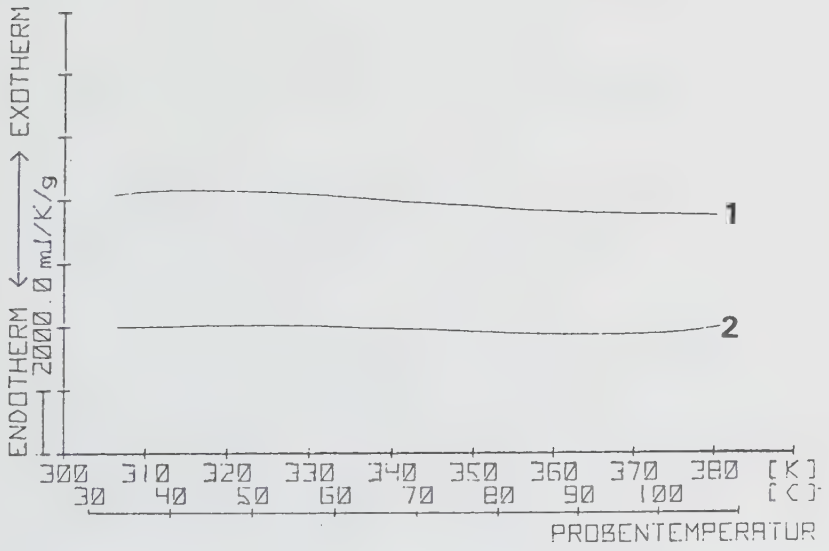


Abb. 24 DTA-Kurven von PVAL M 05/20 (P)
1 = nach Vakuumtrocknung
2 = zweite Aufheizkurve

2.6. Thermogravimetrie (TG)

Thermogravimetrie ist ein Verfahren zur kontinuierlichen, quantitativen Bestimmung von Prozessen, die durch Gewichtsverluste in Abhängigkeit von der Temperatur gekennzeichnet sind. In unserem Falle sollte sich die postulierte Desorption von Wasser als Gewichtsdifferenz bemerkbar machen.
Dabei zeigte die Untersuchung granulatförmiger Produkte (G) und die daraus gewonnenen Mahlprodukte (M) Verluste von maximal 1 % (G/G) und bestätigt damit den Kurvenverlauf der DTA, der keine endothermen Auslenkungen unter 100 ^{o}C aufweist.
Die als "faserförmige" Pulver (P) bezogenen PVAL-Typen wiesen deutlich höhere Gewichtsverluste auf, die bei maximal 5 % (G/G) lagen.
Vergleicht man außerdem den Temperaturbereich, bei dem eine Desorption in der TG angezeigt wird, mit dem der endothermen Peaks der DTA, so stellt man fest, daß beide Analysenverfahren übereinstimmen und es sich tatsächlich um Wasserdesorption handelt.

Über das H_2O-Sorptionsverhalten unter definierten Bedingungen wird in Kapitel 3.2. ausführlich berichtet.

In folgender Abbildung sind die Gewichtsverluste einiger Produkte dargestellt.

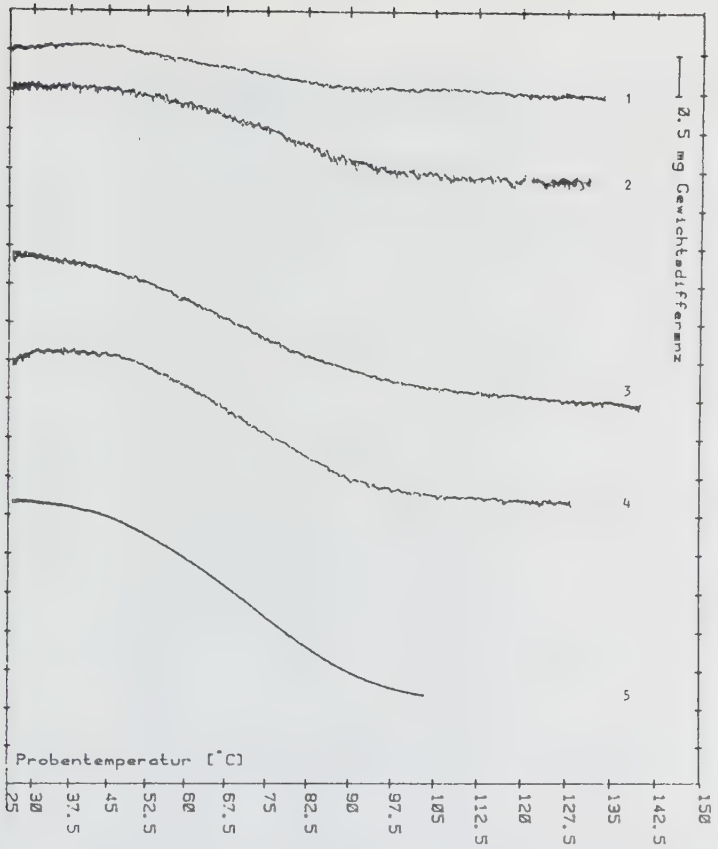


Abb. 25 Thermogravimetrische Untersuchung verschiedener Polyvinylalkohole

Nr.	PVAL-Typ	Einwaage (mg)	Differenz (mg)	Verlust (%)
1	4-98 (G)	62,50	0,5	0,8
2	4-88 (G)	126,32	1,2	0,95
3	M 05/20 (P)	43,90	1,8	4,1
4	22.000 (P)	43,20	1,7	3,9
5	100.000 (P)	59,50	2,5	4,2

Tab. 5 Gewichtsverluste verschiedener PVAL-Produkte

2.7. Infrarotspektroskopische Untersuchungen

Bekanntlich kann die IR-Spektroskopie sowohl zur Identitätsprüfung natürlicher und synthetischer Polymerer (79) als auch zur Bestimmung der Konformation und Kristallinität (80) eingesetzt werden.
Durch diese Methode sind somit Aussagen über die Iso- bzw. Syndiotaktizität, vor allem aber über das Vorliegen von Rest-Acetylgruppen möglich.

Teilverseifte Typen, d.h. Acetylgruppen enthaltende PVAL, zeigen zu den IR-Absorptionsbanden des reinen PVAL noch zusätzlich zwei charakteristische Schwingungen bei einer Wellenzahl von ca. 1735 (cm^{-1}) bzw. 1245 (cm^{-1}). Diese Schwingungen sind besonders interessant, da die Intensität dieser etwa gleich starken Absorptionen Auskunft über den Verseifungsgrad des Polymeren gibt. Wie aus Abbildung 26 deutlich hervorgeht, weist die Intensität der Schwingungen eine Proportionalität mit dem Restacetylgehalt auf.

Eine Bande bei 916 (cm^{-1}) stellt nach (80) ein relatives Maß für den syndiotaktischen Anteil im PVAL dar.

Vollverseifte PVAL-Typen

Atomgruppierung und Schwingungsart	Resonanzabsorption (Wellenzahl in cm^{-1})	Intensität der Bande
O-H Streckschw.	3340	sehr stark (breit)
C-H Streckschw.	2942	stark
C-H Streckschw.	2910	stark
O-H, C-H Beugeschw.	1446	stark
CH_2 Beugeschw.	1430	stark
C-O Streck- u. O-H Beugeschw.	1096	stark
Skelett-Schw.	ca. 920	mittel
	850	mittel

Teilverseifte PVAL-Typen

Zu den oben angeführten Absorptionen kommen hier noch die für die Ester-Gruppierung O-CO-CH_3 charakteristischen Banden:

Atomgruppierung	Resonanzabsorption (Wellenzahl in cm^{-1})
C=O	ca. 1735
C-O-C	ca. 1245

Folgende Abbildung veranschaulicht den beschriebenen Sachverhalt:

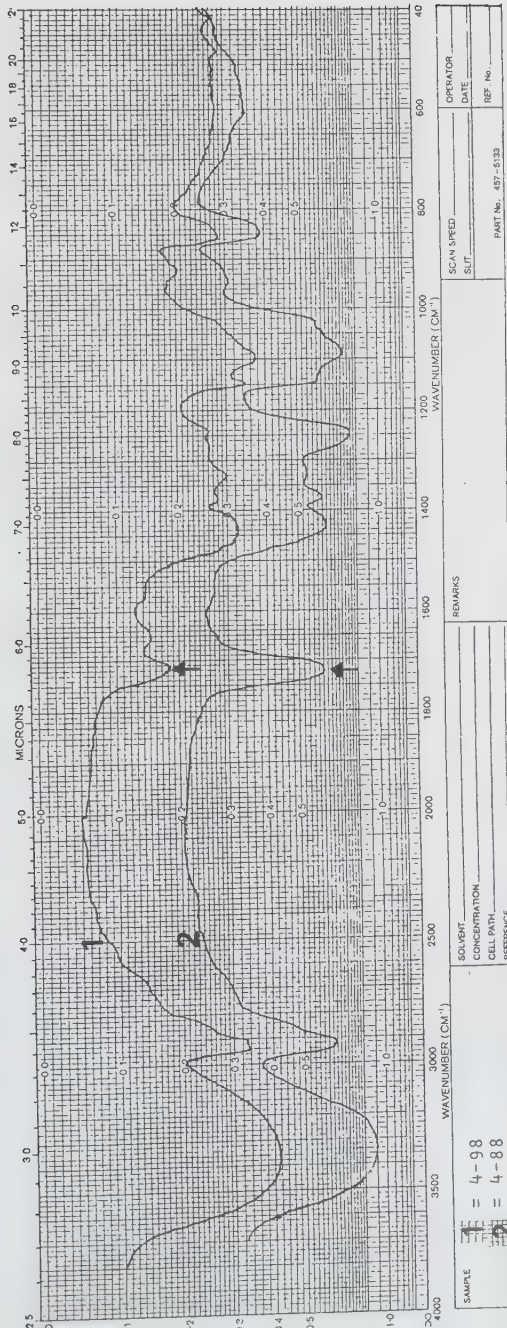


Abb. 26 IR-Spektrum von voll- und teilverseiftem PVAL

2.8. Zusammenfassung

Polyvinylalkohol wird von verschiedenen Herstellern als Granulat (G), Mahlprodukt (M) sowie als faserförmige Pulverware (P) angeboten.

Diese Qualitäten weisen chemisch keine Unterschiede auf, unterscheiden sich jedoch in ihrer morphologischen Struktur, was unter anderem durch REM-Untersuchungen hervorgeht, sowie in ihren physikalischen Eigenschaften und im Aussehen der Prüflösung nach DAC 79.

Bei den granulatförmigen PVAL-Typen (G) wurde optische Anisotropie beobachtet, die bei Zerkleinerung (M-Produkte) infolge tribomechanischer Behandlung in optische Isotropie übergeht.

Ebenso erwies sich das faserförmige Pulverprodukt (P) als optisch isotrop.

Anhand zahlreicher DTA-Untersuchungen wurden die Vorgänge beim Erwärmen polymerer Stoffe dargestellt und für die unterschiedlichen Proben Schmelztemperaturen zwischen 463 K (190 ^{o}C) und 501 K (228 ^{o}C) festgestellt.

Unterschiedlicher Gehalt an Acetylgruppen im Polyvinylalkohol kann durch Bestimmung der Schmelzenthalpie bzw. Auftreten bestimmter Banden bei der IR-Spektroskopie festgestellt werden. Außerdem konnte - wie aus Abbildung 23 zu ersehen ist - eine Korrelation zwischen Hydrolysegrad und der Schmelztemperatur nachgewiesen werden.

Eine Untersuchung der Polyvinylalkohol-Proben nach der Monographie des DAC 79 bzw. 2. AB/DDR zeigte auf, daß alle gelieferten Typen den Anforderungen entsprachen, obwohl sie vom Hersteller als sog. technische Qualitäten deklariert wurden.

3. EIGNUNG ALS TABLETTIERHILFSSTOFF

Bei der Herstellung von Tabletten bedient man sich heute zweier Methoden: Der Direktverpressung von Pulvern und der Komprimierung von auf unterschiedliche Weise gewonnenen Granulaten (81-85).
Eine Verpressung oder Granulation der plättchenartigen Granulate (G) ist ohne vorherige Mahlung angesichts der relativ hohen Primärpartikelgröße nicht möglich.
Die Herstellung eines geeigneten PVAL-Granulates aus den faserförmigen Pulverprodukten (P) kann sowohl durch abbauende als auch durch Wirbelschichtgranulierung erfolgen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte jedoch hauptsächlich eine Direktverpressung von PVAL-Wirkstoff-Gemischen untersucht werden und mit Granulatverpressungen verglichen werden. Dazu wurden die kristallförmigen Mahlprodukte (M) bzw. die pulverisierten PVAL (P) eingesetzt.
Die Möglichkeit der Tablettierung von Pulvergemischen ohne vorherige Granulation wurde in den letzten Jahren von zahlreichen Autoren untersucht (86-90).
Vorteile dieses Verfahrens sind neben der Vereinfachung der technischen und apparativen Voraussetzungen auch eine schonende Verarbeitung empfindlicher Wirkstoffe und die Einsparung ganzer Produktionsschritte.

Da Pulvermischungen in der Regel schlechter fließfähig sind als Granulate, sind im Normalfall eine schlechtere Gewichtseinheitlichkeit der Tabletten und als Folge dessen größere Dosierungsungenauigkeiten zu erwarten.
Um dennoch auf dem Wege der Pulververpressung ein den Anforderungen der pharmazeutischen Verfahrenstechnik und der gültigen Arzneibücher in vollem Umfang genügendes Tablettengut zu erhalten, muß die Auswahl der verwendeten Hilfsstoffe sehr sorgfältig vorgenommen werden.

Die Anforderungen an einen geeigneten Hilfsstoff umfassen ausgehend von seiner chemischen, physikalischen und physiologischen Indifferenz gute Fließfähigkeit, geringe Entmischungstendenz, befriedigende Bindungseigenschaften, gute Stabilität, niedrige Keimzahlen und reproduzierbare Qualität.

3.1. Pulvertechnologische Kennzahlen

Aus obigen Überlegungen ergibt sich die Notwendigkeit einer exakten Beurteilung der PVAL-Produkte hinsichtlich bestimmter galenisch relevanter Kennzahlen, insbesondere im Hinblick auf den beabsichtigten Einsatz von PVAL in hoher Konzentration.

3.1.1. Korngrößenverteilung

In Abbildung 27a-g ist das Ergebnis von Korngrößenanalysen anhand der RRSB-Darstellung aufgezeigt. Die Werte wurden gravimetrisch unter Verwendung einer Fritsch-Pulverisette und Prüfsieben nach DIN 4188 gewonnen. Es fällt auf, daß unter den Pulver-Typen (P) kein auffälliger Unterschied besteht; die Hauptfraktion fällt zwischen 125 µm und 250 µm an, wobei bei Polyviol M 05/20 größere Korngrößen zu beobachten sind.
Die gemahlenen Typen (M) sind untereinander ebenfalls vergleichbar, zeigen jedoch im Vergleich zu den Pulverprodukten eine Verschiebung zu kleineren Korndurchmessern.
Eine Siebanalyse der Granulate (G) ist auf Grund ihrer Beschaffenheit nicht durchführbar und erübrigt sich, da sie wegen ihrer Primärgröße nicht zur Tablettierung von normalen Komprimaten bis ca. 12 mm Durchmesser geeignet sind.
Diese Proben werden deshalb für weitere Untersuchungen im Rahmen der Tablettierung außer acht gelassen.

Die aus den RRSB-Geraden ermittelten Größen für den mittleren oder kennzeichnenden Korngrößendurchmesser d´ sowie den Gleichmäßigkeitskoeffizienten n enthält Tabelle 6.

Produkt	d´ (mm)	n	Geometr. Mittelwert (mm)
4-98 (M)	0,298	2,745	0,164
4-88 (M)	0,297	2,584	0,163
28-99 (M)	0,356	2,824	0,218
26-88 (M)	0,370	3,075	0,249
M 05/20 (P)	0,482	2,868	0,317
22.000 (P)	0,455	3,101	0,300
72.000 (P)	0,509	2,638	0,326

Tab. 6 Kennzeichnender Korngrößendurchmesser d´, Gleichmäßigkeitskoeffizient n und geometrischer Mittelwert der untersuchten Produkte

Der Tabelle 6 kann entnommen werden, daß es sich bei den untersuchten Proben um relativ kleinfasrige Produkte handelt, die auch zur Herstellung kleindimensionierter Komprimate geeignet erscheinen.

Die bei Werten um 3 recht günstig liegenden Gleichmäßigkeitskoeffizienten n´ lassen ebenfalls eine positive Prognose für die Tablettierung zu.

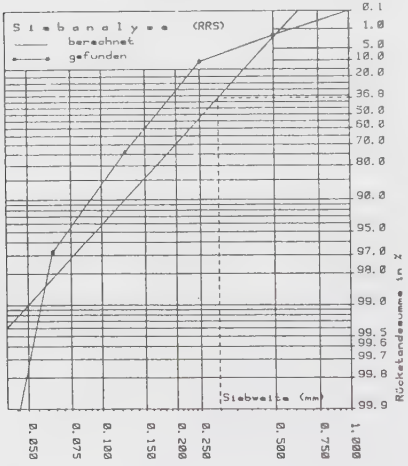
Abb. 27

a)

MOWIOL 4-98 GEMAHLEN (M)

Kennzeichnender Korn-durchmesser	0.297 mm
Gleichmäßeigkeitszahl	2.584
Binom. Mittelwert	0.264 mm
Binom. Standardabw.	0.109 mm
Restvarianz bei Weibullverteilung mit 4 Freiheitsgraden	661.591

Siebweite in mm	% Rücketand gefunden	berechnet
1.000	0.10	0.00
0.500	1.70	2.16
0.250	8.85	58.61
0.125	63.30	37.11
0.063	22.85	8.31
0.040	3.45	1.23

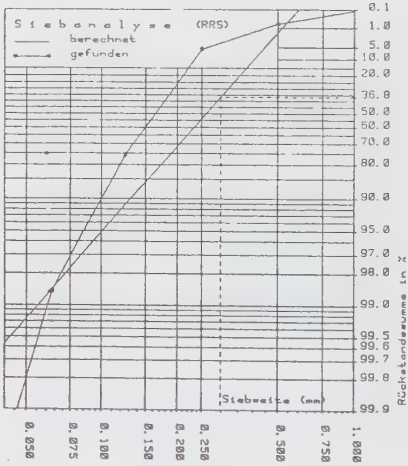


b)

MOWIOL 4-09 GEMAHLEN (M)

Kennzeichnender Korn-durchmesser	0.278 mm
Gleichmäßeigkeitszahl	2.745
Binom. Mittelwert	0.265 mm
Binom. Standardabw.	0.104 mm
Restvarianz bei Weibullverteilung mit 4 Freiheitsgraden	891.700

Siebweite in mm	% Rücketand gefunden	berechnet
1.000	0.12	0.00
0.500	0.53	1.60
0.250	5.02	52.38
0.125	70.13	37.23
0.063	22.85	7.39
0.040	2.12	0.98

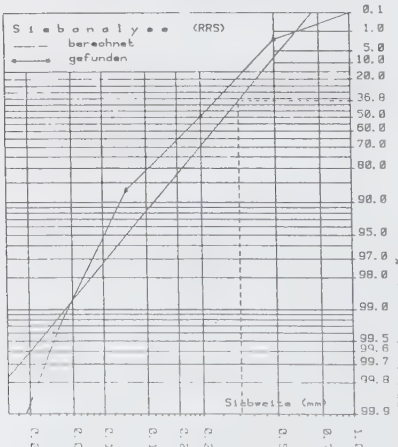


c)

MOWIOL 28-99 GEMAHLEN (M)

Kennzeichnender Korn-durchmesser	0.356 mm
Gleichmäßeigkeitszahl	2.824
Binom. Mittelwert	0.317 mm
Binom. Standardabw.	0.121 mm
Restvarianz bei Weibullverteilung mit 4 Freiheitsgraden	113.159

Siebweite in mm	% Rücketand gefunden	berechnet
1.000	0.10	0.00
0.500	2.00	7.39
0.250	47.25	81.83
0.125	37.80	25.71
0.063	12.30	4.31
0.040	1.50	0.53

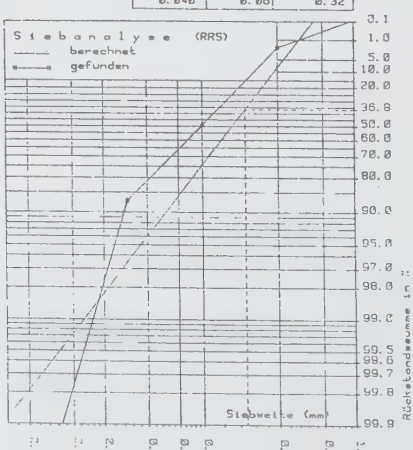


d)

MOWIOL 26-88 GEMAHLEN (M)

Kennzeichnender Korn-durchmesser	0.370 mm
Gleichmäßeigkeitszahl	3.075
Binom. Mittelwert	0.330 mm
Binom. Standardabw.	0.117 mm
Restvarianz bei Weibullverteilung mit 4 Freiheitsgraden	181.649

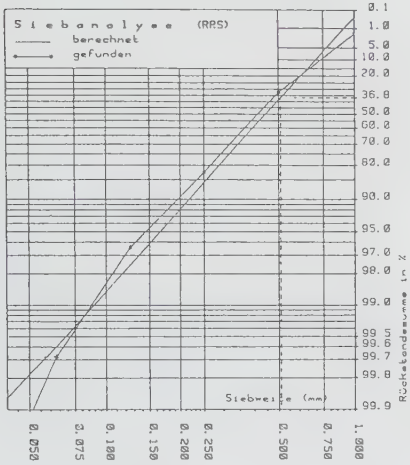
Siebweite in mm	% Rücketand gefunden	berechnet
1.000	0.00	0.00
0.500	1.96	8.01
0.250	47.30	66.10
0.125	38.10	22.38
0.063	12.50	3.05
0.040	0.06	0.32



e)

PVAL 72.000 (P)
Kennzeichnender Korn-
durchmesser 0.509 mm
Gleichmässigkeitszahl 2.638
Binom. Mittelwert 0.452 mm
Binom. Standardabw. 0.184 mm
Restvarianz bei
Weibullverteilung 19.027
mit 4 Freiheitsgraden

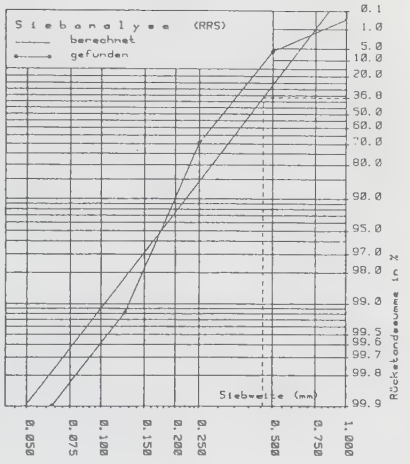
Siebweite in mm	% Rückstand gefunden	berechnet
1.000	1.67	0.26
0.500	30.70	38.38
0.250	50.22	47.19
0.125	13.85	11.73
0.063	3.24	2.02
0.040	0.32	0.28



f)

POLYVINYLALKOHOL FLUKA 22.000 (P)
Kennzeichnender Korn-
durchmesser 0.455 mm
Gleichmässigkeitszahl 3.101
Binom. Mittelwert 0.407 mm
Binom. Standardabw. 0.143 mm
Restvarianz bei
Weibullverteilung 185.805
mit 4 Freiheitsgraden

Siebweite in mm	% Rückstand gefunden	berechnet
1.000	0.32	0.00
0.500	5.64	26.42
0.250	63.58	59.20
0.125	29.64	12.57
0.063	0.72	1.57
0.040	0.10	0.18



g)

POLYVIOL M 05/20 WACKER (P)
Kennzeichnender Korn-
durchmesser 0.482 mm
Gleichmässigkeitszahl 2.868
Binom. Mittelwert 0.430 mm
Binom. Standardabw. 0.162 mm
Restvarianz bei
Weibullverteilung 129.533
mit 4 Freiheitsgraden

Siebweite in mm	% Rückstand gefunden	berechnet
1.000	0.10	0.03
0.500	44.75	33.06
0.250	34.04	52.85
0.125	16.34	11.99
0.063	4.70	1.76
0.040	0.07	0.21

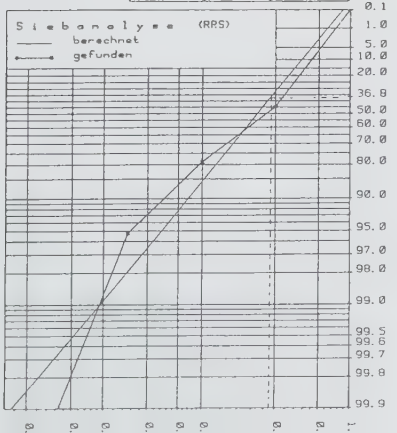


Abb. 27

Siebanalysen nach RRSB

3.1.2. Bestimmung der Schütt- bzw. Stampfdichte

Eine weitere wichtige Kennzahl, die Aussagen über das Tablettierverhalten eines Pulvers geben kann, stellt die Schüttdichte dar, weil durch sie die Matrizenfüllung direkt beeinflußt wird. Nach DIN 53 468 erfolgte die Bestimmung ohne weitere Vorbehandlung des Polyvinylalkohols.
Die ebenfalls als Quotient aus Masse und Volumen definierte Stampfdichte wurde in der gebräuchlichen Weise mit dem Engelsmann-Stampfvolumeter (1250 Hübe) ermittelt. Die Ergebnisse sowie die aus beiden Kennzahlen ermittelten reziproken Werte Schütt- bzw. Stampfvolumen zeigt Tabelle 7.

Dabei ist insbesondere bei einer Pulververpressung das Verhältnis von Stampfdichte zu Schüttdichte von Bedeutung, da dieser Wert, in der Literatur als Hausnerfaktor (HF) bezeichnet, die Vorhersage einer möglichen Entmischung bzw. Dichteänderung durch Rüttelbewegungen während des Komprimierens erlaubt.

Stampf- und Schüttdichte sollten dabei möglichst identisch sein, d.h. HF um 1.

Produkt	Schüttdichte (g/ml)	Stampfdichte (g/ml)	HF	Schüttvol. (ml/g)	Stampfvol. (ml/g)
22.000 (P)	0,48	0,68	1,42	2,08	1,47
72.000 (P)	0,45	0,66	1,47	2,22	1,51
M 05/20 (P)	0,37	0,54	1,46	2,70	1,85
4-88 (M)	0,62	0,81	1,31	1,62	1,23
4-98 (M)	0,58	0,79	1,36	1,72	1,27
26-88 (M)	0,55	0,70	1,27	1,82	1,43
28-99 (M)	0,54	0,70	1,30	1,85	1,42
zum Vergleich:					
Lactosemonohydrat	0,72	0,89	1,24	1,38	1,12
Maisstärke	0,50	0,86	1,32	2,0	1,50

Tab. 7 Schütt- und Stampfdichte verschiedener PVAL-Produkte

Aus diesen Werten geht hervor, daß die untersuchten PVAL-Typen zwar voluminöser als Lactosemonohydrat sind, aber durchaus in der Größenordnung der für Maisstärke geltenden Kennzahlen liegen (193).

3.1.3. Fließverhalten

Eine weitere, die Gewichtseinheitlichkeit in starkem Maße beeinflussende Größe ist bekanntlich das Fließverhalten einer Substanz. Sie wird durch die Angabe des Böschungswinkels α quantifiziert. Galt er früher als das wichtigste Kriterium für die Durchführung einer Direktverpressung, so hat er heute nur noch praktische Bedeutung als Indiz für das Fließverhalten. Zwangsfülleinrichtungen an Rundläuferpressen wie z.B. die Fill-o-matic der Fa. FETTE erlauben auch die Verpressung schlecht fließender Haufwerke mit hinreichender Dosierungsgenauigkeit (184).
Alle Veröffentlichungen schließen von einem kleinen Böschungswinkel auf gute Fließfähigkeit und umgekehrt.
Übersteigt α den Wert von 50^{o}, so geht man im allgemeinen von der Unverpreßbarkeit der betreffenden Substanz aus (84), da ein freies Fließen nicht mehr gegeben ist.

Bei den Polyvinylalkoholprodukten ergaben sich für den Böschungswinkel α die in Tabelle 8 aufgeführten Werte.

Produkt	4-88 M	4-98 M	26-88 M	28-99 M	22.000 P	72.000 P	M 05/20 P
Böschungswinkel α	55,2	57,4	51,3	52,0	61,8	62,0	63,0

Tab. 8 Böschungswinkel α

Die Ergebnisse bewegen sich alle zwischen $51{,}3^{o}$ und 63^{o}, so daß sich keines der Produkte durch eine gute Fließfähigkeit auszeichnet. Insbesondere die Werte der pulverförmigen PVAL mit $\alpha > 60^{o}$ weisen eine ungünstige Prognose für die Gewichtseinheitlichkeit von Komprimaten auf.

3.2. Wassersorptionsverhalten

Die Grundlagen über die Zusammenhänge zwischen Luftfeuchtigkeit, Wasserdampfdruck, Temperatur und relativer Feuchte sind ausgiebig in der pharmazeutischen Literatur beschrieben (82,83, 85,86,92). Eine Vielzahl von Publikationen beweist die Bedeutung des Feuchtigkeitseinflusses auf die Verarbeitungsfähigkeit und Stabilität fester Arzneiformen (92-95).
Es wäre deshalb als Kunstfehler zu bezeichnen, wenn bei der Einführung eines Tablettierhilfsstoffes nicht geprüft wird, wie er auf unterschiedliche Feuchtigkeitsverhältnisse reagiert, zumal viele der in der festen Arzneiformung eingesetzten hydrophilen Polymeren bei Wasseraufnahme quellen bzw. eine Gelbildungstendenz erkennen lassen (84).

Zur Bestimmung der Sorptionsisotherme wurde das unter normalen Bedingungen gelagerte Gut ohne Vorbehandlung verschiedenen relativen Feuchten ausgesetzt, wobei sich nach einiger Zeit ein Gleichgewichtszustand zwischen dem Wassergehalt der Probe und dem der Umgebungsluft einstellt. Das Ausmaß der Wasseraufnahme im Gleichgewichtszustand hängt von der Temperatur sowie von Art und Eigenschaften der betreffenden Substanz ab und läßt sich als Wassersorptionsisotherme graphisch darstellen.

Versuchsdurchführung

Die auf Petrischalen in dünner Schicht aufgetragenen Proben wurden in einen Hygrostaten von ca. 1 Liter Fassungsvermögen eingebracht, der zur Gewährleistung einer definierten relativen

Luftfeuchtigkeit mit gesättigten Lösungen verschiedener Salze gefüllt war (96). Die Durchführung der Messungen erfolgte bei 20 °C (293 K) mit einer Probenmenge von ca. 200 mg, wobei die Einstellung des Gleichgewichtszustandes in der Regel innerhalb weniger Tage erreicht war.
Der Wassergehalt der Proben konnte durch gravimetrische Bestimmung des Trocknungsverlustes im Trockenschrank unter Normaldruck bei erhöhter Temperatur 343 K (70 °C) ermittelt werden.

Abbildung 28 zeigt die resultierenden Sorptionsisothermen für verschiedene Polyvinylalkohol-Typen.

Lösung gesättigt	rF %	Wassergehalt %				
		4-98 (M) Probe 1	4-88 (M) Probe 2	28-99 (M) Probe 3	26-88 (M) Probe 4	22.000 (P) Probe 5
$CaCl_2 \cdot 6\ H_2O$	35	2,5	2,8	2,0	2,5	13,8
$Ca(NO_3)_2 \cdot 4\ H_2O$	55	4,2	3,75	3,8	3,7	15,7
NaCl	76	6,40	6,25	6,0	6,0	17,1
$Na_2CO_3 \cdot 10\ H_2O$	92	8,5	9,4	8,0	8,0	18,2

Tab. 9 Wertetabelle zum Sorptionsverhalten der PVAL-Produkte bei 293 K (20 °C)

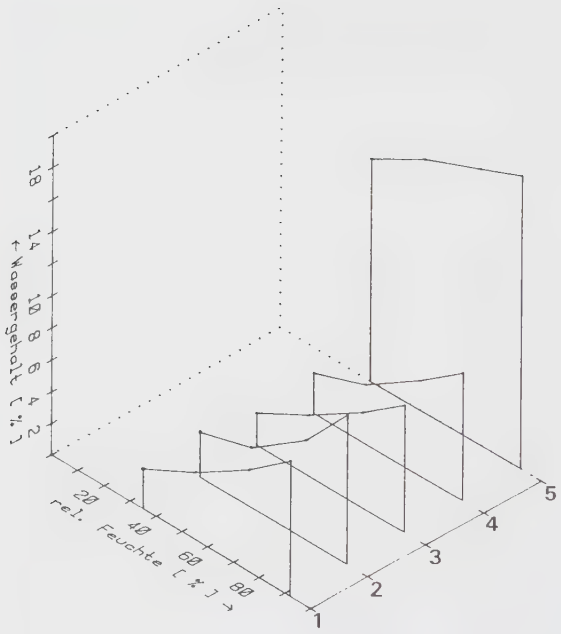


Abb. 28 Sorptionsisotherme verschiedener Polyvinylalkohole bei 293 K (20 °C)

Diskussion

Die verschiedenen Mowiol®-Mahlprodukte (M) besitzen alle bei mittlerer relativer Feuchte von ca. 55 % einen Wassergehalt von ca. 4 % (G/G).
Bei den vollverseiften Typen 1 und 3 steigt der Wassergehalt nahezu linear mit der relativen Feuchte an, während die Kurven 2 und 4 für die teilverseiften PVAL steiler ansteigen. Wichtig ist der erbrachte Nachweis, daß jeweils Werte von 10 % Wasser nicht überschritten wurden.

Bei der Untersuchung des pulverisierten PVAL (P) 22.000 war eine Wasseraufnahme bis zu 18,2 % festzustellen, wobei bereits bei einer geringen relativen Feuchte von 35 % ein Wassergehalt um 14 % zu finden war.
Die stärkere Wasseraufnahmebereitschaft des feinpartikulären Typs könnte dabei auf den durch PMK und REM beobachteten Veränderungen des strukturellen Aufbaues beruhen.

Die Sorptionsisothermen lassen ferner erkennen, daß bei Lagerung der pulverisierten Typen in Abhängigkeit von den Umgebungsbedingungen erhebliche Änderungen im Wassergehalt auftreten können, die sich auf das Tablettierverhalten von Pressmassen auswirken können. Eine sorgfältige, vor Feuchtigkeit geschützte Lagerung muß bei diesen Produkten gewährleistet sein.

Die Tatsache, daß gemäß Seite 37 in den Ausgangsmaterialien der G- und M-Produkte ca. 0,8 bis 1 % H_2O und den P-Produkten ca. 4 % Wasser gefunden wurde, stützen diese Aussagen.

Zur Verdeutlichung sind die gemessenen Werte und Versuchsbedingungen tabellarisch und graphisch erfaßt.

3.3. Prüfung auf Arzneistoff-Hilfsstoff-Wechselwirkungen

3.3.1. Einleitung

Arzneiformen stellen disperse Systeme dar, deren Komponenten in Wechselwirkung treten können. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Vielzahl der galenisch verwendeten Hilfsstoffe - derzeit weit über 6.000 (98). Obwohl häufig Hilfsstoffe als therapeutisch inaktiv ausgewiesen sind, können sie dennoch in der Lage sein, vielfältige Interaktionen mit physikalisch-chemischen und/oder biopharmazeutischen Auswirkungen zu provozieren.

Es ist daher erforderlich, vor der Formulierung einer optimalen Tablettenrezeptur das indifferente Verhalten der Hilfsstoffe gegenüber den verwendeten Arzneistoffen sicherzustellen; das gilt insbesondere dann, wenn der Hilfsstoff in höheren Konzentrationen zum Einsatz kommen soll.

3.3.2. Polymere als Hilfsstoffe

Problematische Hilfsstoffe hinsichtlich der Wechselwirkungstendenz sind grundsätzlich Polymere. Es ist deshalb keinesfalls überraschend, wenn für die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Polyvinylverbindungen Angaben über Wechselwirkungen in der Literatur zu finden sind (98,99,100,101).

So beschreibt KEIPERT Interaktionen von Polyvinylalkohol (PVAL) mit tricyclischen Arzneistoffen (98), wobei diese Inkompatibilitäten beim PVAL im Vergleich zu parallel untersuchten Polymeren wie Polyvinylpyrrolidon und Methylcellulose relativ gering sind. KEIPERT und VOIGT stellten ebenfalls bei Verwendung von PVAL als Hilfsstoff eine geringe Komplexbildungstendenz mit Propicain und Tetracain fest (99).

Nicht immer führen jedoch auftretende Arzneistoff-Hilfsstoff-Wechselwirkungen zur Beeinträchtigung der pharmazeutischen Qualität. So kann man z.B. die Wechselwirkung zwischen Galaktomannanen und kationischen Wirkstoffen gezielt zur Retardierung (101,102,97) nutzen.

3.3.3. Nachweismöglichkeiten für Inkompatibilitäten

3.3.3.1. DTA-Untersuchungen

Eine Möglichkeit zur frühzeitigen Prüfung auf mögliche Wechselwirkungen - bereits vor Abschluß langwieriger Stabilitätsprüfungen - besteht in der Durchführung von DTA- bzw. DSC-Analysen (103).
Das Fehlen oder zusätzliche Auftreten von Peaks (außer durch Eutektika) ist ein Anzeichen für Wechselwirkungen und damit auch für Inkompatibilitäten (104,105). Eine Aufstellung von Arzneistoff/Hilfsstoff-Kombinationen, die differentialthermoanalytisch geprüft wurden, findet sich in (103). Neuere Untersuchungen auf diesem Gebiet konnten von TSAKTANIS über Wechselwirkungen von Carbopol und Antihistaminika publiziert werden (115).

Physikalische Mischungen, durch Verreibung von PVAL und Propranolol im Verhältnis 2 : 1 gewonnen, wurden untersucht und den Meßdaten der Monosubstanzen gegenübergestellt.

Aus den abgebildeten Kurven ist deutlich zu erkennen, daß weder zusätzliche Peaks, noch signifikante Signalverschiebungen auftreten. Der endotherme Schmelzpeak von Propranolol ist sowohl bei der Monosubstanz als auch bei der Mischung mit PVAL bei 93,8 ^{o}C zu beobachten, das gleiche gilt auch für den PVAL, der in beiden Kurven einen endothermen Erweichungspeak bei 219 ^{o}C aufweist. Auch ein Vergleich der für die endothermen Wärmetönungen erforderlichen Energiezufuhr (ΔH = 146,2 kJ/mol bzw. 45,2 kJ/mol) zeigt keine signifikanten Unterschiede, so daß davon ausgegangen werden kann, daß in dem untersuchten System keine Wechselwirkungen vorliegen. Auch wenn durch diese Untersuchungsverfahren keine Hinweise auf Interaktionen erhalten werden, so sollte anschließend mit Hilfe einer weiteren Methode das Ergebnis überprüft werden.

TEMPERATUR-GRADIENT K/MIN	5.0
ATMOSPHAERE	N2
ML/MIN	25.0
EINWAAGE MG	3.130
TIEGEL	ALU PERFOR.

PROPR.BASE/22.000

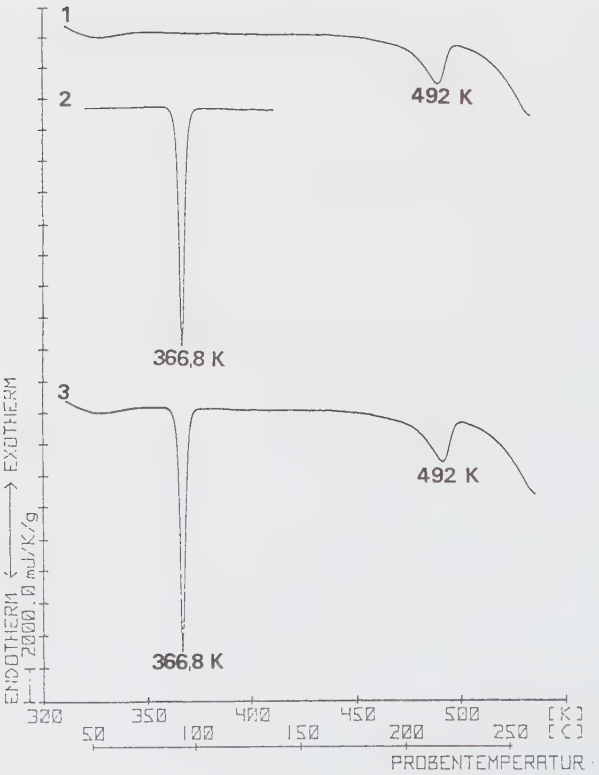


Abb. 29 DTA-Kurvenverlauf von
1 = PVAL 22.000 (P)
2 = Propranololbase
3 = PVAL 22.000 (P) / Propranolol = 2 : 1

3.3.3.2. Gleichgewichts-Dialyse

Zur Charakterisierung der Bindungstendenz wird häufig die Gleichgewichts-Dialyse verwendet, deren Prinzip darin besteht, daß Polymer- und Wirkstofflösung im gleichen Lösungsmittel durch eine semipermeable Membran getrennt vorliegen. Voraussetzung ist dabei, daß die Ausschlußgrenze der Membran so gewählt wird, daß die Arzneistoffmoleküle - im vorliegenden Fall Propranolol - durch die Membran diffundieren können, während die Makromoleküle zurückgehalten werden (106).

In Abbildung 29 ist der Aufbau der verwendeten Dialysierzelle schematisch dargestellt.

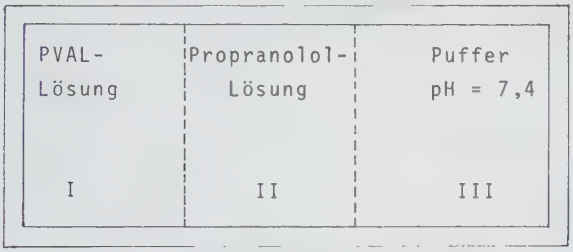


Abb. 29 Prinzip der Dialyse

Im Gleichgewichtszustand muß bei indifferentem Verhalten des Hilfsstoffes die Konzentration des Wirkstoffes in allen drei Kompartimenten gleich groß sein (107). Bestehen dagegen Bindungstendenzen, so wird die Konzentration im Kompartiment I höher sein als die im Kompartiment II bzw. III. Um einen evtl. Gleichgewichtszustand möglichst rasch einstellen zu können, bedient man sich gerne Geräten, die eine Rotationsbewegung der dreiteiligen Dialysierzelle ermöglichen (99,108,109,97).

Durchführung

Es wurden dazu sechs der in Abbildung 29 schematisch beschriebenen Dialysierzellen aus PTFE mit einem Fassungsvolumen von je 5 ml pro Kammer verwendet; als Dialysiermembran wurde Thomapor (Fa. Reichelt) mit einer Ausschlußgrenze von 3.500 eingesetzt. Die Dialysierzellen wurden während des Versuchs auf zwei rotierende Scheiben aufgesetzt, die in ein auf 37 ^{o}C temperiertes Wasserbad tauchten. Die Gleichgewichtseinstellung war bei allen durchgeführten Versuchen nach 24 Stunden erfolgt.

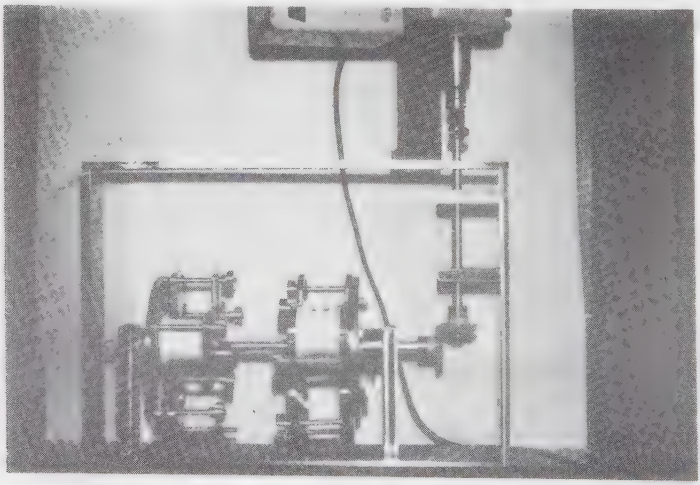


Abb. 30 Dialyseapparatur

In Kompartiment I befand sich jeweils eine 1proz. Lösung eines bestimmten PVAL-Typs in Sörensen-Phosphatpuffer pH = 7,4. Kompartiment II beinhaltete eine 0,05proz. wäßrige Propranololllösung pH = 7,4 , während Kompartiment III reine Pufferlösung pH = 7,4 enthielt.

Es war nun insbesondere interessant zu erkennen, ob u.U. verschiedene PVAL-Typen unterschiedliche Ergebnisse liefern. Die Auswertung erfolgte über HPLC, wobei jeweils die Arzneistoffkonzentration in den Kompartimenten I und III bestimmt wurden. Aus den so gewonnenen Daten würde der Bindungsquotient Q (Verhältnis zwischen Wirkstoffkonzentration Kompartiment I zu Wirkstoffkonzentration Kompartiment III) errechnet.

$$\text{Bindungsquotient } Q = \frac{\text{Wirkstoffkonzentration Kompartiment I}}{\text{Wirkstoffkonzentration Kompartiment II}}$$

Bei indifferenten Hilfsstoffen ist somit ein Quotient von 1 zu erwarten, bei Assoziationstendenz muß dieser Wert größer als 1 sein. Die Versuchsbedingungen sind im Anhang angeführt.

Ein typisches Chromatogram zeigt Abbildung 31.

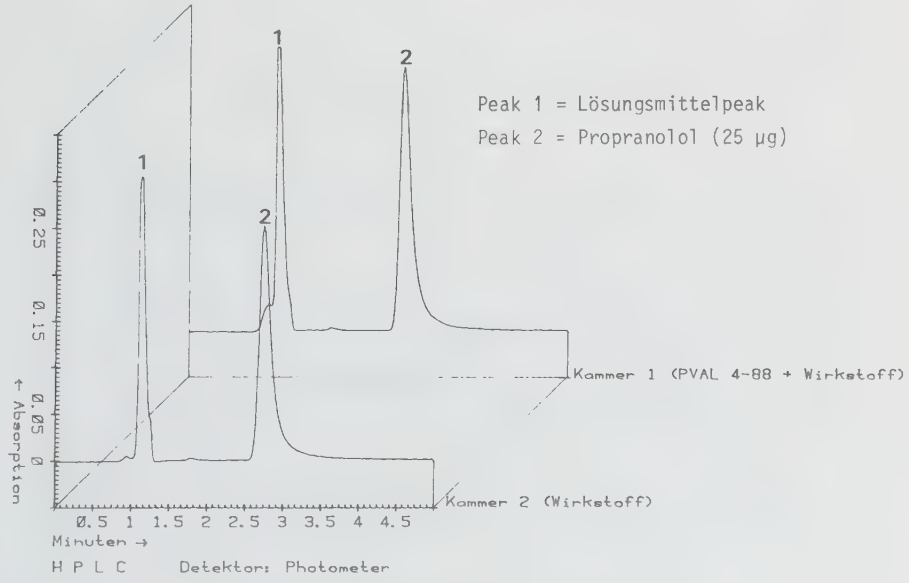


Abb. 31 HPLC-Analyse von Propranolol/PVAL

3.3.3.3. Versuchsergebnisse und Diskussion

Zwischen vier vollverseiften Polyvinylalkoholen und Propranolol ließen sich in wäßriger Lösung keine Bindungen nachweisen. Überraschend war dabei, daß sich hier Polyvinylalkohole mit unterschiedlicher relativer Molmasse identisch verhielten.
Der ebenfalls eingesetzte teilverseifte Typ Mowiol® 4-88 zeigte allerdings eine geringe Bindungstendenz.

Die untersuchten PVAL und die gewonnenen Ergebnisse können folgender Tabelle entnommen werden:

PVAL-Typ	Hydrolysegrad	rel. Molmasse	Bindungsquotient Q
4-88 P	88	26.000	1,099
M 05/20 P	98,5	22.000	1,000
G 04/20 G	98,5	18.000	0,96
4-98 P	98	23.300	1,000
28-99 P	99	88.000	1,010

Tab. 10 Bindungsquotient Q verschiedener PVAL

Die niedrigen Bindungswerte von PVAL 4-88 stimmen mit der Untersuchung von KEIPERT (99) überein, der ähnliche Werte zwischen PVAL und Tetracain fand.
Die Indifferenz der anderen Typen gegenüber dem Wirkstoff unterstreicht die Untersuchungen von JACOBI (110) und SCHWARTZ (111), die an vollverseiftem PVAL ebenfalls kein Bindungsvermögen feststellen konnten.
Die so gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß der Hilfsstoff Polyvinylalkohol grundsätzlich als Tablettierhilfsstoff eingesetzt werden kann.

Für die Verwendung von PVAL als Hilfsstoff sprechen auch folgende weitere Vorteile:

- Verfügbarkeit definierter Produkte
- pH-unabhängiges physikalisches Verhalten wie Viskosität und Quellung
- relativ hoher Erweichungsbereich bzw. Schmelzbereich
- Monographie in USP XXI, 2. AB/DDR und DAC 79
- kostengünstig.

Weitere Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit sollen diesen Aspekt noch genauestens klären.

3.4. Keimgehalt

Nach den GMP-Grundregeln der WHO, die auch in Rechtsvorschriften (PharmBetrVO) der Bundesrepublik Deutschland Eingang gefunden haben, wird eine generelle Beschränkung der Keimzahlen - auch der nicht obligatorisch sterilen Arzneiformen - gefordert.
Eine Untersuchung der PVAL auf Keime wurde im Hinblick auf einen möglichen Einsatz in sterilen Arzneiformen durchgeführt, wenngleich bei derartigen synthetischen Polymeren im Gegensatz zu Naturstoffen (97) keine Verkeimung zu erwarten war.

Die Bestimmung der Gesamtkeimzahl und Prüfung auf Coliforme Keime wurde in der von BLEIMÜLLER (97) beschriebenen Weise mit TSB und SDB durchgeführt. In allen untersuchten Proben konnten keine Keime nachgewiesen werden.

Die Untersuchungen zeigten auch aus hygienischer Sicht die Möglichkeit der Verwendung von PVAL als Tablettierhilfsstoff auf.

4. HERSTELLUNG UND PHARMAZEUTISCHE CHARAKTERISIERUNG OPHTHALMOLOGISCHER KOMPRIMATE

4.1. Einleitung

Nachdem es im Arbeitskreis von NÜRNBERG bereits PRÖTTING (101) und BAUMANN (116) gelang, Komprimate mit einem Gewicht von ca. 10 mg und einer Steghöhe von ca. 0,1 mm zur Applikation in den unteren Bindehautsack des Auges herzustellen, sollte im Rahmen dieser Arbeit auch die Eignung von PVAL für derartige technologische Verfahren untersucht werden.
Eine Verwendbarkeit von PVAL zu diesem Zweck - die biopharmazeutischen Anforderungen erfüllend vorausgesetzt, könnte somit die bisher dazu verwendeten Hilfsstoffe, nämlich bestimmte Galaktomannanprodukte bzw. Polymethylmethacrylat-Polymere, um ein weiteres Polymer ergänzen.

Voraussetzung für die Gewinnung kleiner Komprimate mit hinreichender Gewichtseinheitlichkeit war zunächst der Einsatz eines voluminösen Ausgangsproduktes, da die Matrizenfüllung bekanntlich durch eine Volumendosierung erfolgt.

Es kamen hierzu zwei Möglichkeiten in Frage:

1. Einsatz der faserförmigen Typen (P)
2. Einsatz eines Sprühproduktes (SD).

Letzteres sollte gewählt werden, da der Sprühtechnik in unserem Arbeitskreis große Bedeutung zukommt und unseres Wissens über die Versprühbarkeit von PVAL noch keine gesicherten Unterlagen bekannt waren.

4.2. Sprühtrocknung

Unter Sprühtrocknung versteht man ein Trocknungsverfahren, mit dem es gelingt, in einem einzigen Arbeitsgang gelöste oder suspendierte Grundlagenkomponenten schonend in ein trockenes Pulver umzuwandeln. Dies geschieht durch Zerstäubung von Lösungen oder Suspensionen mittels Düsen oder Zerstäuberscheiben in einem Heißluftstrom.
Das Verfahren der Sprühtrocknung von Wirkstoffen, die theoretischen Grundlagen dazu (117-118), die Beeinflußung der Produkteigenschaften durch die gewählten Sprühparameter (119-121) sowie die Anwendungsmöglichkeiten zur galenischen Optimierung wird in zahlreichen Arbeiten beschrieben, so daß darauf nicht näher eingegangen zu werden braucht (112-126).

Wesentliches Ziel dieser Technik war im Rahmen dieser Arbeit nicht die Gewinnung von amorphen Produkten mit vorteilhaften Auflösungseigenschaften, sondern die Herstellung voluminöser, gut verpreßbarer Hohlkugeln.
Große Hohlkugeln mit einem besonders hohen intrapartikulären Luftvolumen (187) kann man vorzugsweise durch Versprühung der Feststoffe aus organischen Lösungsmitteln gewinnen. Angesichts der Umweltschutzbedingungen ist der Einsatz von wassermischbaren Lösungsmitteln wie niedermolekulare aliphatische Alkohole, Aceton usw. und hepatotoxischer chlorierter Kohlenwasserstoffe, z.B. Methylenchlorid und Chloroform, heute als prohibitiv anzusehen.
Da PVAL bei höheren Temperaturen gut wasserlöslich ist, konnte in allen Fällen aus einer 4proz. wäßrigen Lösung versprüht werden.

4.2.1. Apparative Voraussetzungen

Als Sprühtrocknungsgeräte wurden der Labortrockner "Mini-Spray-HO", der für den kleineren Produktionsmaßstab geeignete "Minor-Niro-Atomizer" sowie ein größerer "IWK LZT 2-10" eingesetzt.

Technische Daten sind der Tabelle 11 zu entnehmen:

	Mini-Spray-HO	Minor Niro-Atomizer	IWK-Turm
Turmhöhe	45 cm	135 cm	300 cm
Turmbreite (im oberen Teil)	25 cm	80 cm	150 cm
maximale Verdampfungsleistung	0,8 kg/h bei 423 K (150 °C)	2,5 kg/h bei 473 K (200 °C)	8-10 kg/h bei 473 K (200 °C)
elektrische Leistung	2,7 kW	4,5 kW	23 kW
Luftdurchsatz	25 kg/h	80 kg/h	200 kg/h

Tab. 11 Technische Daten der verwendeten Sprühtrockner

Die Trocknungsprozesse wurden unter folgenden Versuchsbedingungen durchgeführt:

	Mini-Spray-HO	Minor Niro-Atomizer	IWK-Turm
Eingangstemperatur	403 K (130°C)	453 K (180 °C)	493 K (220°C)
Ablufttemperatur	353 K (80°C)	363 K (90 °C)	338 K (65°C)
Düsendurchmesser	0,8 mm	-	1,0 mm
Sprühdruck	4 bar	-	2 bar
Umdrehungszahl der Zerstäuberscheibe	-	30.000 UpM	-
Speisedurchsatz für 4proz. wäßr. PVAL-Lsg.	8 ml/min	30 ml/min	135 ml/min

Tab. 12 Versuchsbedingungen für Sprühtrocknung von PVAL

Als Zerstäubungsvorrichtung standen für den MINI-SPRAY-HO und den IWK LZT 2-10 Zweistoffdüsen, für den NIRO-ATOMIZER eine druckluftgetriebene Zerstäuberscheibe zur Verfügung.

Da die Zerstäubung wäßriger PVAL-Lösungen bei der vom Hersteller gelieferten Zerstäuberscheibe zu Schwierigkeiten führte - es bildeten sich am Zerstäuberrad fadenartige PVAL-Rückstände, die schließlich das gesamte Rad verstopften -, mußte eine neue Sprühvorrichtung für den NIRO-ATOMIZER entwickelt werden.

Unter der Prämisse, daß die schlechten Zerstäubungseigenschaften von PVAL bei Zentrifugalscheibentrocknern in der kettenförmigen Struktur des Polymeren zu suchen sind, wurde eine neue Scheibe entwickelt, die im Gegensatz zum Original-Zerstäuberrad mit 24 Öffnungen nur noch 4 kleine (Ø = 1 mm) Löcher aufwies. Dadurch sollte gewährleistet sein, daß der PVAL nicht sofort nach Zufuhr auf die Flüssigkeitsverteilerplatte aufgrund der herrschenden Zentrifugalkräfte aus dem Rad herausgeschleudert wird. Die Neukonstruktion sollte also bewirken, daß sich die Flüssigkeit zunächst erst eine Öffnung "suchen" muß, wobei die fadenartigen Strukturen durch Prallkräfte zerkleinert werden sollten.
Mit dieser Maßnahme konnte zwangsläufig die maximale Durchsatzmenge von 50 ml/min nicht erreicht werden.
In Abbildung 32 bis 35 sind die Originalzerstäubungseinrichtung sowie die neu konstruierte Scheibe photographisch bzw. als Schnittzeichnung festgehalten.

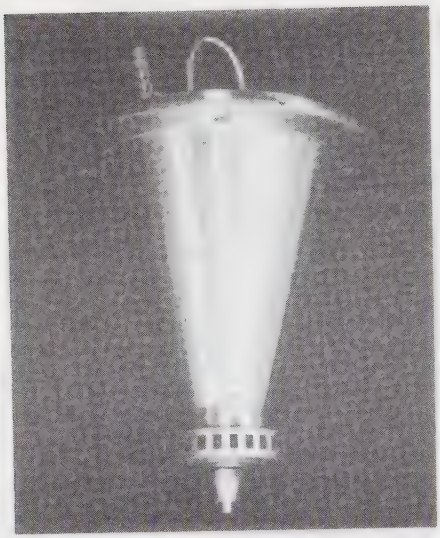


Abb. 32 Original NIRO® Zerstäubungseinrichtung (Scheibe mit 24 Öffnungen)

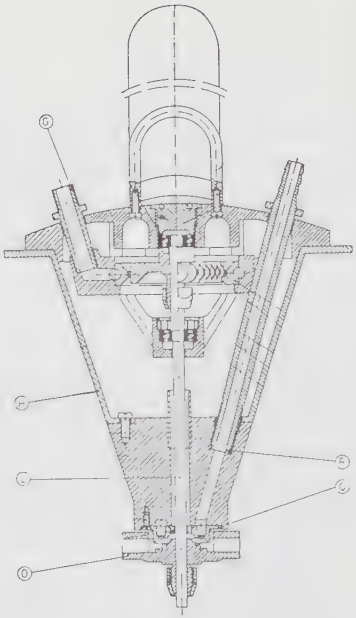


Abb. 33 Schnittzeichnung von 32
G = Druckluftstutzen
H = Gehäuse
L = Spindel
O = Zerstäuberrad
Q = Flüssigkeitsverteilerplatte
R = Speiserohr

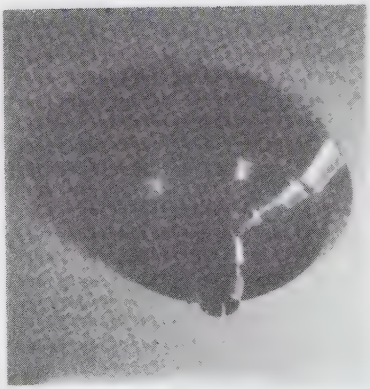


Abb. 34 Spezialzerstäuberscheibe mit nur 4 Öffnungen

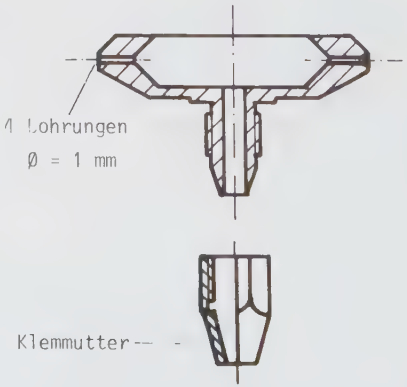


Abb. 35 Schnittzeichnung von 34

4.2.2. Versuchsergebnisse

Die Gewinnung von kugelförmigen PVAL-Sprühprodukten war nur bei den niedrig viskosen Typen erfolgbringend; die höher viskosen und damit längerkettigen Polymeren erlaubten eine Bildung von ausschließlich singulären Kugeln nicht. Aus diesen Produkten entstanden vorzugsweise fibrilläre watteähnliche Fasern (s. Abb. 36), die für unsere Zwecke nicht einsetzbar waren.
Abbildung 37 zeigt die durch Sprühtrocknung erwünschte Kugelform des Polymeren.

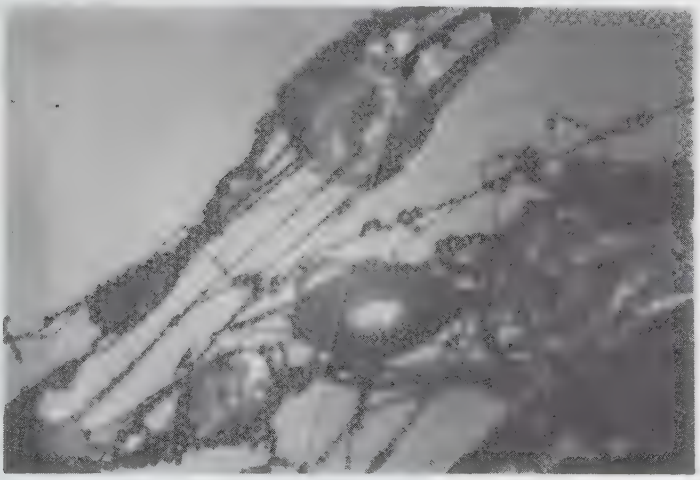


Abb. 36 Unerwünschte "Wattebildung" bei Mowiol® 28-99

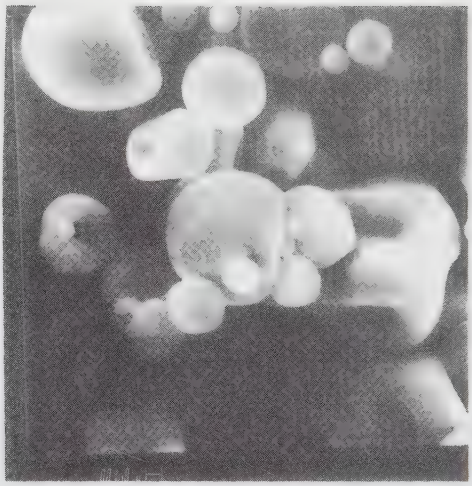


Abb. 37 NIRO-ATOMIZER Sprühprodukte von Mowiol® 4-98

Bei derartigen technologischen Maßnahmen ist natürlich die Effizienz des Verfahrens, d.h. die Ausbeute, von Bedeutung. Erwartungsgemäß konnte dabei durch die Verwendung größerer Sprühtürme auch die Ausbeute an Sprühprodukt gesteigert werden.

Während der Labortrockner MINI-SPRAY-HO nur Ausbeuten zwischen 40 bis 50 % zuließ, konnten beim NIRO-ATOMIZER mittels Spezialscheibe bereits 64 % erreicht werden. Der Einsatz des IWK-Turmes steigerte schließlich die Ausbeute auf 95 %.

Die durch Sprühtrocknung mittels der drei beschriebenen Apparaturen gewonnenen Produkte bestehen aus isotropen, kugelförmigen Partikeln folgender Teilchengröße:

Mini Spray HO	d_{max}	=	10 µm
NIRO-Atomizer	d_{max}	=	15 µm
IWK LZT 2-10	d_{max}	=	20 µm

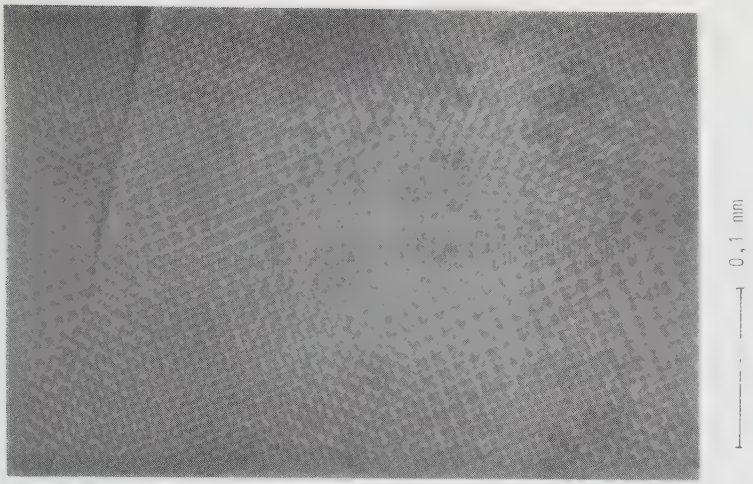


Abb. 38 PMK-Aufnahme von Mowiol® 4-98 (SD - MINI-SPRAY-HO)

Wurden allerdings die Sprühbedingungen verändert, insbesondere die Eingangstemperatur erhöht, resultierten Produkte mit größerem Durchmesser, d.h. stärkerem Hohlraumvolumen. Diese Produkte wiesen im REM starke Einbuchtungen auf, die offensichtlich von einem Sog im Inneren der Kugeln während der Abkühlphase herrührten. Ein Blick durch das REM bestätigt diese Aussage.

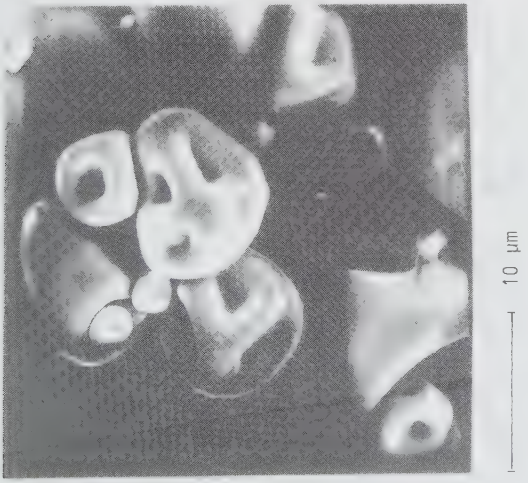


Abb. 39 REM-Aufnahme (1.000x): Deformierte Hohlkugeln

Eine vergleichende Untersuchung der Sprühprodukte mit den zugrunde liegenden Ausgangsstoffen hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften brachte folgendes Ergebnis:

1. Alle Sprühprodukte - auch die ursprünglich schuppenartigen anisotropen Granulate (G) - sind optisch isotrop.
2. Keine wesentliche Veränderung des Röntgendiffraktogramms.
3. Veränderung der DTA-Kurve durch Auftreten eines zusätzlichen Signals (vgl. Abb. 40).

Folgende Abbildung zeigt das RD der Originalsubstanz und des gewonnenen Sprühproduktes. Es ist deutlich zu erkennen, daß der Kurvenverlauf in beiden Fällen weitgehend identisch ist, mit Ausnahme einer kleinen Schulter bei ca. 22° 2θ, die bei den Sprühprodukten nicht mehr auftritt.

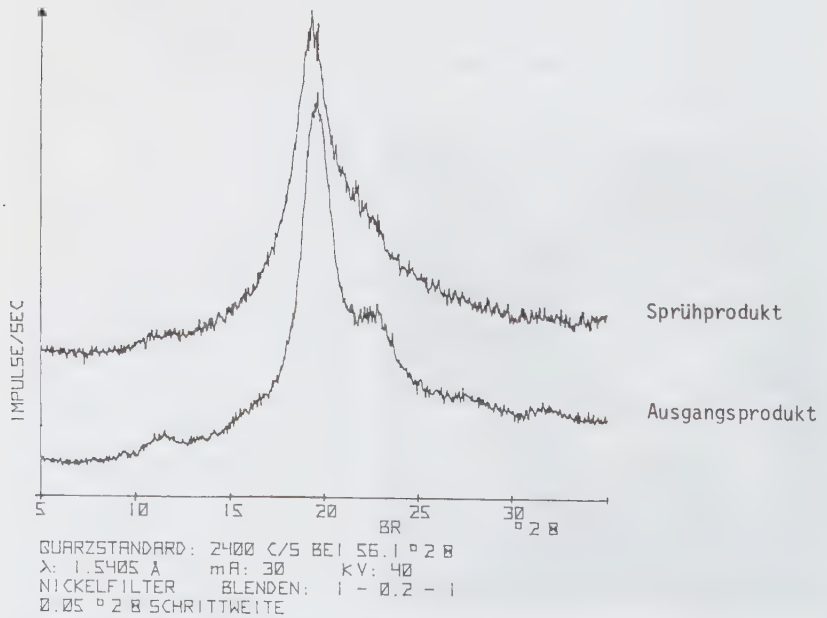


Abb. 40 Röntgendiffraktogramm von Mowiol® 4-98

Der Verlauf der DTA-Kurve von Sprühprodukten ist dadurch gekennzeichnet, daß neben den bereits beschriebenen Signalen (2.5.3.) eine zusätzliche endotherme Auslenkung im Temperaturbereich bei ca. 72 °C auftritt (Abb. 41).
Diese energieverbrauchende Wärmetönung ist analog zu den bei den Pulvertypen auftretenden Signalen auf Restwasser (ca. 0,5 bis 2 %) zurückzuführen.
Dabei ist der Wassergehalt von den apparativen Voraussetzungen und Versuchsbedingungen abhängig: NIRO-ATOMIZER und MINI-SPRAY-HO-Sprühtrocknungsprodukte weisen zwischen 1 und 2 % Restwasser auf, während eine schärfere Trocknung im IWK-Turm den Wassergehalt auf 0,4 bis 0,6 % senken kann.
Mit der in Kapitel 2.6. beschriebenen Methode konnte auch dafür eine Bestätigung gefunden werden.

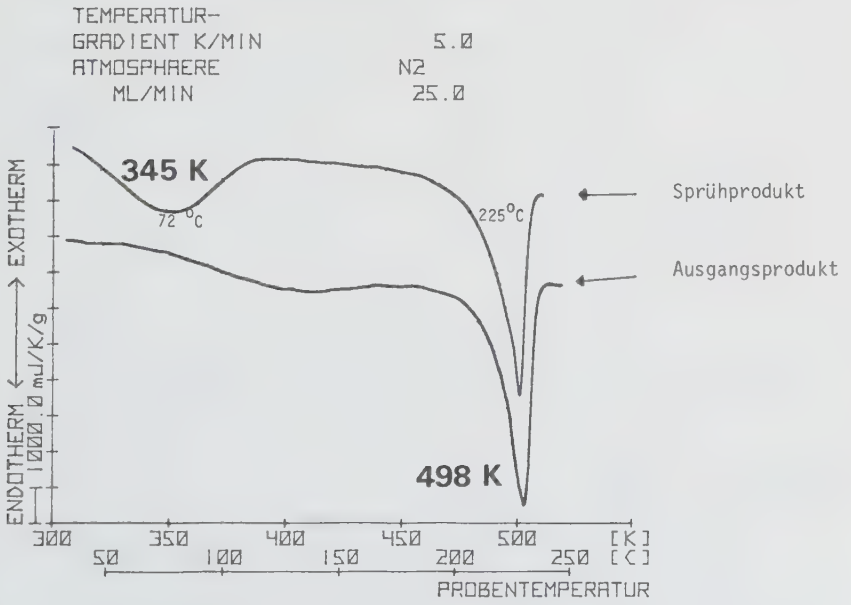


Abb. 41 DTA-Kurven von Mowiol® 4-98

Infolge der Tatsache, daß nach der Sprühtrocknung Hohlkugeln mit geringer Teilchengröße vorliegen, erhält man folgende pulvertechnologischen Kennzahlen:

	zum Vergleich (nach (187))		
	Methylcellulose (MC)	Galaktomannan (GM)	Lactosemonohydrat
Schüttdichte (g/ml) : 0,12 - 0,26			
Stampfdichte (g/ml) : 0,17 - 0,30	0,10	0,51	0,45
Hausner-Faktor : 1,42 - 1,15			
Böschungswinkel α : 60^{o} - 74^{o}			

Für das untersuchte Produkt wurde auch die wahre Dichte mittels Fekrumeter ermittelt und ergab folgenden Wert:

	zum Vergleich		
	MC	GM	Lactosemonohydrat
wahre Dichte (g/ml) : 0,38			
Hohlraumvolumen (%) : 68,4	23,4	35,3	5,0

Die Werte für die Stampfdichte von PVAL-Sprühprodukten liegen im Vergleich zu anderen Tablettierhilfsstoffen, wie z.B. Lactose oder Galaktomannan, erheblich niedriger; vergleicht man jedoch PVAL mit einem anderen polymeren Sprühprodukt, der Methylcellulose, so sieht man deutlich, daß die Werte in der üblichen Größenordnung liegen.
Zwar zeigt ein hoher Wert des Böschungswinkels α schlechte Fließeigenschaften des betreffenden Produktes auf und ergibt damit eine ungünstige Prognose für die Tablettierung, es sollte aber dennoch versucht werden, aus den Sprühprodukten kleine Komprimate zu gewinnen.

Dieses Ziel war trotz der angesprochenen ungünstigen Fließeigenschaften der Sprühprodukte durchaus sinnvoll, da unter realistischen Bedingungen mit modernen Maschinen auch bei schlechten pulvertechnologischen Parametern eine gute Gewichtseinheitlichkeit erreicht werden kann und im vorliegenden Fall einem wirklich voluminösen Produkt größere Bedeutung zukommt.

4.3. Verpressung von Sprühprodukten

Sämtliche Sprühprodukte wurden auf einer Exzenterpresse FETTE EXAKTA 1 - ausgerüstet mit DMS für Ober- und Unterstempel und induktivem Wegaufnehmer - ausgeführt. Eine Überwachung der Preßkraft ist hier unbedingt nötig, da die verwendeten Spezial-Augenstempel (116) aufgrund ihrer Geometrie sehr anfällig gegen zu hohe Preßkräfte sind. Die Dosierung erfolgte zunächst manuell bei einer Hubzahl von 2 bis 5 Hub/min, die durch einen ERWEKA-Zusatzmotor erreicht werden konnte. Preßkräfte wurden zwischen 5 bis 7 kN variiert; es resultierten bei einer Steghöhe von ca. 150 bis 200 µm Tablettengewichte zwischen 10 und 13 mg.

Alle Sprühprodukte erwiesen sich als schlecht verpreßbar, da sie an den Stempeln klebten, obwohl Vorversuche mit Preßwerkzeugen Ø = 12 mm einwandfrei verliefen.
Dabei wurden allerdings höhere Preßkräfte von ca. 15 kN ausgeübt, die offensichtlich ausreichten, die Adhäsion der Partikel an der Form zu überwinden (186).
Im vorliegenden Fall konnten die Klebetendenzen allerdings verhindert werden, falls der Tablettiermasse etwas Wasser zugesetzt wird; dabei konnte auch eine Verringerung der elektrostatischen Aufladung beobachtet werden.

Im Anschluß an die wirkstofffreien Vorversuche wurden zwei Chargen Augenkomprimate mit den Wirkstoffen Pilocarpinhydrochlorid bzw. Propranololbase hergestellt (näheres zu den Wirkstoffen s. Kapitel 4.4.).

In beiden Fällen wurden Wirk- und Hilfsstoff gründlich gemischt und anschließend komprimiert.

Nachstehende Tabelle zeigt die Rezepturen und Preßbedingungen auf:

	Charge 1	Charge 2
Rezeptur	PVAL 22.000, SD : 1,99 Teile Pilocarpin • HCl: 1,0 Teile	PVAL 22.000 SD : 2,0 Teile Propranololbase: 1,0 Teile
Preßkraft Oberstempel	7,5 kN	6,3 kN
$\bar{x}$	15 mg	11 mg
s	1 mg	1,2 mg
s_{rel}	6,6 %	10,9 %

Tab. 13 Rezeptur und Preßbedingungen wirkstoffhaltiger ophthalmologischer Komprimate

Im Vergleich zu den Arzneibuchanforderungen an die Gewichtseinheitlichkeit von Komprimaten fallen die erhöhten Werte für die relative Standardabweichung auf. Berücksichtigt man jedoch die geringe Einzeldosierung und vergleicht mit der von BAUMANN (116) bei derartigen ophthalmologischen Komprimaten erzielten Gewichtseinheitlichkeit, so stellt man fest, daß beide Werte in der gleichen Größenordnung, d.h. $s_{rel} < 10$ %, liegen.

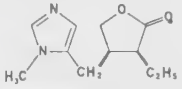
4.4. Die eingesetzten Wirkstoffe

Zur medikamentösen Therapie des Glaukoms werden im wesentlichen Miotika, Adrenergika, Carboanhydrasehemmer und osmotisch wirksame Substanzen eingesetzt.
Dabei stellt die Gruppe der Miotika mit dem Alkaloid Pilocarpin das am längsten bewährte Arzneimittel zur Glaukomtherapie zur Verfügung. Die pharmakodynamische Wirkung beruht dabei auf der Kontraktion des Musculus sphincter pupillae.

In letzter Zeit wurde die Substanzgruppe der β-Blocker besonders empfohlen, da sie scheinbar frei von Nebenwirkungen sein sollten (188). Betablocker reduzieren die Kammerwassersekretion und führen so zur intraocularen Drucksenkung. Als Prototyp der Betablocker wurde im Rahmen dieser Arbeit Propranolol verwendet, wenngleich dieser Wirkstoff mittlerweile aufgrund seiner lokalanästhetischen Nebenwirkungen seinen Platz in der Glaukomtherapie verloren hat; heute werden vorwiegend Betablocker vom Typ des Pindolols, Timolols bzw. Atenolols eingesetzt.

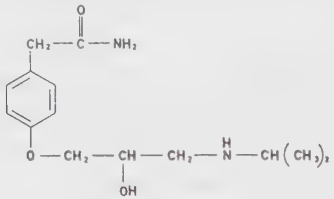
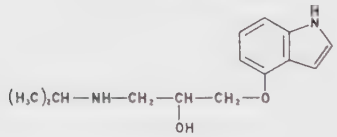
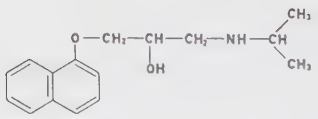
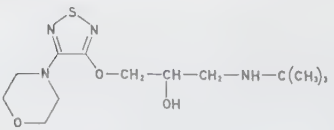
Aus galenischer Sicht war interessant, daß mit Pilocarpinhydrochlorid und Propranolol-Base zwei Wirkstoffe unterschiedlicher Löslichkeit vorlagen.

THERAPEUTISCH VERWENDETE MIOTIKA (BEISPIELE).

INN-Bezeichnung	F o r m e l	Wirkung	Konzentration in Augentropfen
Pilocarpin		auf motorische Endplatte	0,5 - 2 % (max. 4,5 %) z.B. Pilomann®

$C_{11}H_{16}N_2O_2$
MG 208,25
Fp 34 °C (Merck Index 10)

THERAPEUTISCH BEI GLAUKOM VERWENDETE ADRENERGIKA (BEISPIELE).

INN-Bezeichnung	F o r m e l	Wirkung	Konzentration in Augentropfen
Atenolol		β-Blocker	
Pindololum		β-Blocker	0,5 - 1 % z.B. Glauco-Visken®
Propranolol		β-Blocker	wird zur ophthalmologischen Anwendung nicht mehr eingesetzt
Timolol		β-Blocker	0,1 - 0,5 % z.B. Chibro® Timoptol

$C_{14}H_{22}N_2O_3$

MG 248,32

$C_{16}H_{21}NO_2$
MG 259,34
Fp 96 °C aus Cyclohexan (Merck Index 10)

$C_{13}H_{24}N_4O_3S$
MG 316,42

Tabelle 14

Die im Vergleich zu Pilocarpin-Base lösliche Propranolol-Base wurde aus dem Hydrochlorid nach folgender Vorschrift gewonnen:

Das Hydrochlorid wurde in reichlich Wasser gelöst und anschliessend die Base durch Neutralisation mit Natronlauge (potentiometrische Titration) ausgefällt. Der Niederschlag wurde in Chloroform aufgenommen, mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt und die Chloroformphase auf dem Wasserbad eingeengt. Es konnten auf diese Weise Kristalle mit Fp = 94 °C gewonnen werden (Literaturangabe: 96 °C aus Cyclohexan). Die DTA-Kurve weist außer dem Schmelzpeak keine weiteren Auslenkungen auf, so daß von einem reinen Produkt gesprochen werden kann.

TEMPERATUR-GRADIENT K/MIN	5.0
ATMOSPHAERE	N2
ML/MIN	25.0
EINWAAGE MG	2.963
TIEGEL	ALU PERFOR.

PROPRANOLOL-BASE

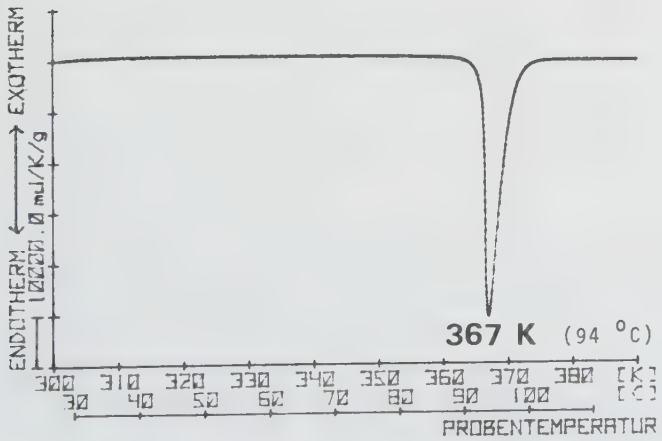


Abb. 42 DTA-Kurvenverlauf von Propranolol-Base

4.5. In-vitro-Freisetzung

Die Messung der freigesetzten Menge an Pilocarpin bzw. Propranolol erfolgte in der Durchflußzelle nach DIBBERN und WIRBITZKI mit Phosphatpuffer (siehe Anhang) (pH = 7,4 / t = 36 °C) als Auflösungsmedium. Es wurde dabei die Versuchsanordnung ohne Rücklauf gewählt, d.h. die Probe wird während der gesamten Versuchsdauer von frischer, unbeladener Auflösungsflüssigkeit umströmt (sink condition). Das Eluat wurde fraktionsweise aufgefangen und jeweils der Gehalt an gelöstem Wirkstoff bestimmt. Durch Addition der Einzelwerte erhält man die Summe an gelöstem Wirkstoff während der gesamten Freisetzungsdauer.

Durchflußzelle nach DIBBERN und WIRBITZKI: Phosphatpuffer pH = 7,4 t = 36 °C Durchfluß 120 ml/h		
	Charge 1	Charge 2
Gewicht Augentablette	16,5 mg ≙ 5,52 mg Pilocarpin • HCl ≙ 4,7 mg Pilocarpinbase	11,9 mg = 3,93 mg Propranololbase
UV-Detektion	216 nm	289 nm

Tab. 15

Die Gehaltsbestimmung erfolgte in beiden Fällen durch photometrische Extinktionsmessung bei den angegebenen Wellenlängen und Umrechnung anhand einer erstellten Eichkurve. Als Blindwert wurde jeweils die Extinktion des Eluats einer Placebo-Tablette ohne Wirkstoff bestimmt und von den erhaltenen Meßwerten abgezogen.

Die jeweils bereinigten Meßwerte sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Zeit (min)	Charge 1 Pilocarpin freigesetzt (mg)	Charge 2 Propranolol freigesetzt (mg)
5,5	0,43	-
6,0	-	0,14
18	1,11	-
19	-	0,46
68	2,13	-
75	-	2,3
118	0,6	-
130	-	0,98
168	0,34	-
185	-	0,4
218	0,13	-
240	-	0,05
268	0	-
295	-	0
	Σ = 4,74 mg (100,8 %)	Σ = 4,33 mg (110 %)
$t_{50\%}$	33 min	46,2 min
$t_{90\%}$	110 min	153 min

Tab. 16 Meßwerte der in vitro-Freisetzungsprüfungen

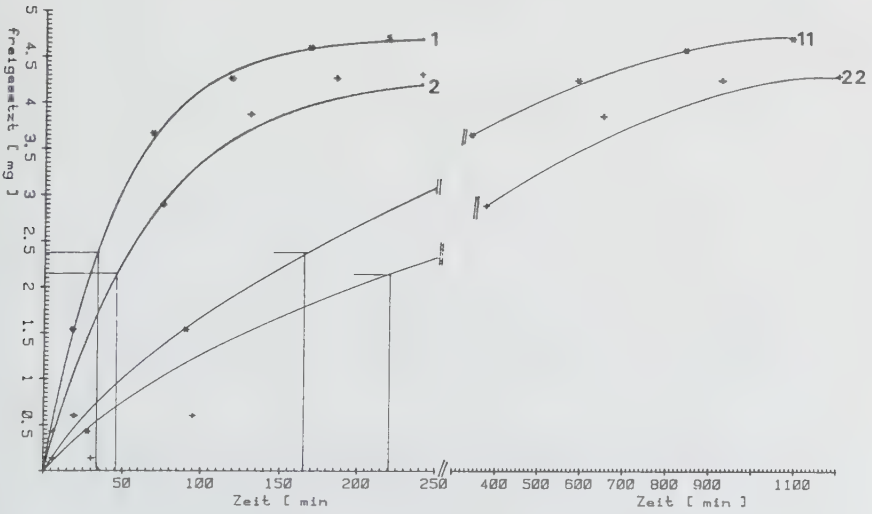


Abb. 43 Freisetzungsverlauf aus ophthalmologischen Komprimaten
1 = Pilocarpin (in vitro) 11 = Pilocarpin (nach (127-128)) berechnet
2 = Propranolol (in vitro) 22 = Propranolol(nach (127-128)) berechnet

4.6. Diskussion

Nach Beendigung der in-vitro-Prüfungen lagen die Komprimate noch als Formkörper vor; sie waren etwas gequollen, aber keinesfalls zerfallen.

Die Freisetzungsprofile (Abb. 43) zeigen eine vollständige Abgabe des Wirkstoffes aus den Formkörpern innerhalb von 4 Stunden, wobei $t_{50\%}$ und $t_{90\%}$ in Abhängigkeit der unterschiedlichen Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe differierende Werte besitzen.

Die vorliegenden PVAL-Matrix-Komprimate zeigen trotz der relativ großen Oberfläche und des bei Charge 1 sehr gut wasserlöslichen Wirkstoffes eine zwar noch nicht sehr ausgeprägte, aber dennoch deutliche Retardierung, ohne daß es zu einer Desintegration des Formkörpers kam.

Eine gewisse Verstärkung der Retardierungseigenschaften kann durch den Einsatz des im Vergleich zu Pilocarpin HCl schwerer löslichen Propranolols erzielt werden. Allerdings zeigt dieser Versuch, daß unter den gewählten Versuchsparametern auch durch diesen Arzneistoff keine extreme Retardierung per se erreicht werden kann.

Untersuchungen von SHELL (127) haben gezeigt, daß bei mit Pilocarpin getränkten Kontaktlinsen die in vitro-Freisetzungen sich erheblich von den in vivo-Ergebnissen unterschieden. Schon nach 20 Minuten wird in Pufferlösung bereits 50 % des Arzneistoffes aus der Linse freigesetzt, während in vivo dieser Prozeß wesentlich langsamer verläuft. SØRENSEN (128) gibt in diesem Fall den Faktor 5 an, d.h. die Freisetzungsrate beträgt in vivo nur 1/5. Legt man als Denkmodell eine derartige Reaktion zugrunde, kann aus der in Abbildung 43 dargestellten in vitro-Freisetzungskurve eine - mit dem Faktor 5 errechnete - in vivo-Kurve konstruiert werden.

Wie aus Abbildung 43 (Kurve 11 und 22) deutlich zu ersehen ist, würde eine wesentlich stärker ausgeprägte Retardierung mit einer Halbwertszeit $t_{50\%}$ von 165 min bzw. 230 min resultieren.

Die ermittelten Freisetzungskurven gehorchen alle der 1. Ordnung.
(Das mathematische Verfahren für die Ermittlung der 1. Ordnung ist im Anhang beschrieben.)

Eine in vivo-Überprüfung dieser Aussagen erfolgte nicht, allerdings wurden in unserem Arbeitskreis andere wasserlösliche Polymere vom Typ des Galaktomannans (101) bzw. wasserunlösliche Makromoleküle vom Typ des Polymethylmethacrylates (116) getestet.
Dabei konnte festgestellt werden, daß das wasserlösliche Carboxy-Methylgalaktomannan zwar eine hinreichende Retardierung gewährleistet, aber sich im Laufe der Anwendung in der Tränenflüssigkeit auflöst und damit Reizerscheinungen hervorruft.

Eine analoge Präparation mit wasserunlöslichem PMMA ist in dieser Hinsicht besser zu beurteilen, so daß bei einer in vivo-Prüfung der gleichfalls bei 37 ^{o}C wasserschwerlöslichen PVAL-Komprimate Reizlosigkeit zu diskutieren wäre.

Es wurde somit ein Ansatz gefunden, die gezielte Freisetzungsverzögerung mit Hilfe dieser Polymersubstanz fortzusetzen, wobei der Schwerpunkt in der Herstellung von Komprimaten üblicher Dimension einschließlich ihrer Komprimierungseigenschaften liegen sollte.

5. UNTERSUCHUNG UND BEWERTUNG DES VERFORMUNGSVERHALTENS VON POLYVINYLALKOHOL WÄHREND DER TABLETTENPRESSUNG

5.1. Einleitung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen über das Verformungsverhalten von Pulvermischungen während der Tablettenpressung durchgeführt (169-176). Die Auswertung der Kenngrößen zur Charakterisierung der Pulvermaterialien verläuft dabei in verschiedenen Richtungen.
So beschäftigen sich einige Autoren mit den Strukturveränderungen der Pulvermischungen beim Preßvorgang (169-171), andere Veröffentlichungen (172-176) versuchen die Zusammenhänge während der Tablettierung nach Gesetzmäßigkeiten einzuordnen.

WELIKOWA und DINEV (172-173) bestimmen beispielsweise das Verformungsverhalten von Metamizol einerseits durch die Ermittlung der Abhängigkeit Druck-Verformung und andererseits durch die Untersuchung der Spannungsrelaxation bei konstanter Deformation.

MÜLLER (175) ermittelt die Parameter für die Verformbarkeit von Preßmaterialien über die Kraft-Zeit-Kurve, die im Maximum geteilt wird. Das Verhältnis der daraus resultierenden Flächen charakterisiert dabei die Preßbarkeit einer Substanz. Eine andere Möglichkeit zur Aussage über die Tablettierfähigkeit von Substanzen besteht in der Aufnahme von Kraft-Weg-Diagrammen des Oberstempels und einer anschließenden Energieberechnung (176-179).

Allen bisherigen Untersuchungen war gemeinsam, daß sie sich entweder der Wirkstoffe wie Metamizol, Phenacetin oder der üblichen Hilfsstoffe, z.B. Lactose, Stärke, bedienten; unseres Wissens wurde keine Arbeit über das Preßverhalten von Polyvinylalkohol veröffentlicht.

Um nun die Verpreßbarkeit von polyvinylalkoholhaltigen Pulvern beurteilen zu können, müssen zunächst bestimmte Kenngrößen er-

mittelt werden und dann Abhängigkeiten preßtechnisch relevanter Parameter, wie z.B. Beziehung zwischen der Tablettenhärte bzw. -dichte und dem Preßdruck, sowie mechanische und thermische Energiebeträge untersucht werden.

5.2. Änderung der Dichte in Abhängigkeit vom Preßdruck

5.2.1. Theorie

Das Verhalten einer Pulvermischung während des Preßvorganges kann durch den Zusammenhang zwischen Dichte und Druck bei einer konstanten Deformationsgeschwindigkeit charakterisiert werden (172):

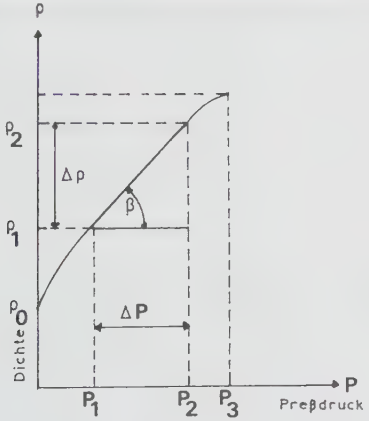


Abb. 44 Steigung der Geraden durch Approximation der Kurve Druck-Dichte erhalten (nach 172)

Die in Abbildung 44 schematisch dargestellte Kurve $P = f(\rho)$ weist drei unterschiedliche Abschnitte auf:

1) Von ρ_0 - ρ_1 erfolgt ein Zusammenschieben der Mischung, die Berührungsflächen wachsen an, es tritt Kohäsion ein und die Dichte steigt mit maximaler Geschwindigkeit an.

2) Von ρ_1 - ρ_2 ist eine lineare Abhängigkeit der Dichte vom Preßdruck zu beobachten.

3) Ab ρ_2 nähert sich die Geschwindigkeit des Dichteanstieges dem Wert 0, d.h. es wird die Grenzdichte des Materials erreicht.

Die Verdichtungsphase endet mit dem zweiten Abschnitt der Dichteänderung, also mit Beendigung des Bereichs der Kohäsion und der elastisch-plastischen Verformung.
In diesem linearen Abschnitt kann die Steigung (t_g β) zur Bewertung der physikalisch-mechanischen Eigenschaften der Tabletten herangezogen werden, wobei gilt (172):

> Weisen zwei Komprimate die gleiche Dichte auf, so besitzt dasjenige die bessere mechanische Festigkeit, welches den höheren t_g β aufweist.

Ein kleiner Wert für t_g β ist ein Merkmal für einen höheren Anteil an plastischer Defomation des Prüfmaterials.
Durch die Einführung von t_g β^{-1} ergibt sich Gleichung (2):

$$t_g\ \beta = \frac{\rho_2 - \rho_1}{P_2 - P_1} = \frac{\Delta\rho}{\Delta P} \qquad \text{(Gl. 1)}$$

$$t_g\ (90-\beta) = t_g\ \beta^{-1} = \frac{\Delta P}{\Delta\rho} \qquad \text{(Gl. 2)}$$

welche die Geschwindigkeitsänderung in Abhängigkeit von der Dichte der Pulvermischung zeigt.
Je schneller die Dichte in Abhängigkeit vom Druck steigt, umso schneller wachsen auch die Berührungsflächen und damit die

Anziehungskräfte zwischen den individuellen Partikeln. Ein hoher Betrag von $t_g \beta^{-1}$ zeugt von einem stärker ausgeprägten plastischen Verhalten der Pulvermischung.

5.2.2. Methode

Mit Hilfe einer FETTE E 21-Exzenterpresse, die speziell für höhere Preßkräfte geeignet ist, wurden verschiedene Polyvinylalkoholtypen mit differierenden Preßdrücken* komprimiert. Die Ermittlung der Tablettendichte erfolgte durch die Messung des Tablettenvolumens und der Massenbestimmung. Zur Verpressung wurden Stempel mit 17 mm Ø, flach, ohne Facette, eingesetzt und eine konstante Fülltiefe von 6 mm eingestellt.
Die Kennzahlen für die graphische Darstellung von Preßdruck/Tablettendichte-Kurven verschiedener PVAL-Typen - ohne Hilfsstoffzusatz - sind den folgenden Tabellen zu entnehmen. Die Kurven selbst sind in Abbildung 45 - 47 dargestellt.

PVAL 100.000 (P)								
Stempel Ø (mm)	17	17	17	17	17	17	17	
Fülltiefe (mm)	6	6	6	6	6	6	6	
Tablettengewicht (g)	0,388	0,379	0,388	0,377	0,373	0,379	0,380	
Fläche "A" (mm^2) (cm^2)	226,98 2,27							
Preßkraft (kN)	30	40	55	65	75	100	120	
Preßdruck (kN · cm^{-2})	13,22	17,62	24,23	28,63	33,04	44,05	52,86	
Tablettenhöhe (mm)	1,61	1,5	1,47	1,45	1,40	1,40	1,40	
Tablettenvolumen (cm^3)	0,365	0,341	0,334	0,329	0,318	0,318	0,318	
Tablettendichte (g · cm^{-3})	1,061	1,113	1,163	1,15	1,174	1,193	1,193	
tg β = 0,009	-	-	-	-	-	-	-	
tg β^{-1} = 107,9	-	-	-	-	-	-	-	

Tab. 17a Wertetabelle für die Verpressung von PVAL 100.000 (P) auf FETTE E 21 mit unterschiedlichen Preßkräften

* Gemessen wurden die Preßkräfte; die Preßdrücke wurden errechnet.

M 05/20 (P)									
Stempel Ø (mm)	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Fülltiefe (mm)	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Tablettengewicht (g)	0,76	0,7565	0,7405	0,7645	0,731	0,741	0,745	0,739	0,747
Fläche " A " (mm^2) (cm^2)	226,98 2,27	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	
Preßkraft (kN)	25	30	40	55	65	75	100	120	135
Preßdruck (kN · cm^{-2})	11,01	13,22	17,62	24,23	28,63	33,04	44,05	52,86	59,4
Tablettenhöhe (mm)	3,1	3,0	2,88	2,87	2,71	2,74	0,275	0,273	0,27
Tablettenvolumen (cm^3)	0,704	0,681	0,654	0,651	0,615	0,622	0,625	0,620	0,62
Tablettendichte (g · cm^{-3})	1,08	1,111	1,133	1,173	1,188	1,192	1,192	1,192	1,19
tg β = 0,0054	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tg β^{-1} = 183,61	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 17b Wertetabelle für die Verpressung von PVAL M 05/20 (P) auf FETTE E 21 mit unterschiedlichen Preßkräften

4 - 98 (gemahlen) (M)								
Stempel Ø (mm)	25	25	25	25	25	25	25	25
Fülltiefe (mm)	8	8	8	8	8	8	8	8
Tablettengewicht (g)	2,3	2,73	2,73	2,4	2,37	2,35	2,35	2,4
Fläche " A " (mm^2) (cm^2)	490,62 4,9062	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -
Preßkraft (kN)	20	30	40	50	60	80	100	120
Preßdruck (kN · cm^{-2})	4,08	6,12	8,16	10,2	12,24	16,32	20,4	24,48
Tablettenhöhe (mm)	5,2	4,9	4,75	4,7	4,55	4,35	4,35	4,40
Tablettenvolumen (mm^3)	2551	2404	2330	2305	2232	2134	2134	2158
Tablettendichte (g · cm^{-3})	0,901	0,985	1,01	1,041	1,061	1,1	1,1	1,1
tg β = 0,0124	-	-	-	-	-	-	-	-
tg β^{-1} = 80,53	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 17c Wertetabelle für die Verpressung von PVAL 4-98 (M) auf FETTE E 21 mit unterschiedlichen Preßkräften

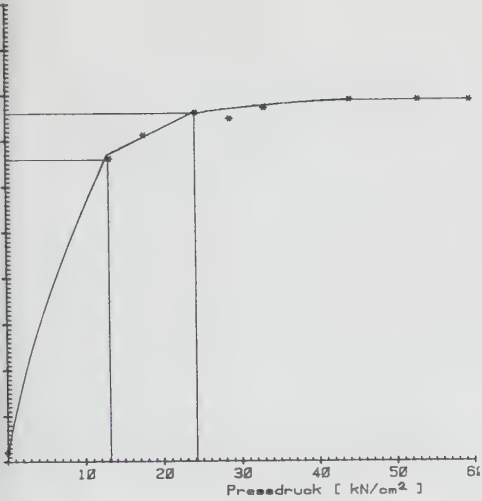


Abb. 45 Abhängigkeit der scheinbaren Dichte vom Preßdruck bei PVAL 100.000 (P)

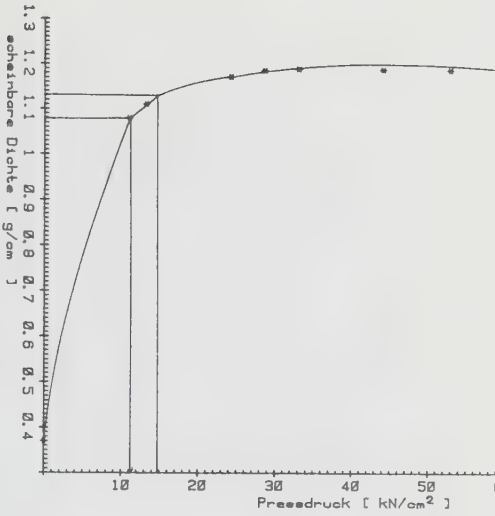


Abb. 46 Abhängigkeit der scheinbaren Dichte vom Preßdruck bei PVAL M 05/20 (P)

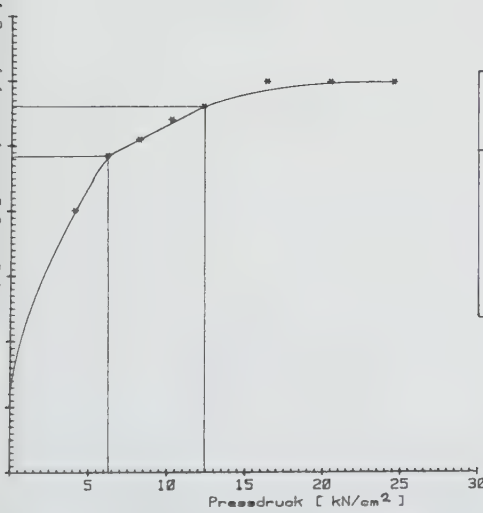


Abb. 47 Abhängigkeit der scheinbaren Dichte vom Preßdruck bei PVAL 4-98 (M)

Produkt	$t_g \beta$	$t_g \beta^{-1}$
100.000 (P)	0,0093	107,94
M 05/20 (P)	0,0054	183,61
4-98 (M)	0,0124	80,53

Tab. 18

Aus Abbildung 45 - 47 berechnete Werte für $t_g \beta$ und $t_g \beta^{-1}$

5.2.3. Ergebnis

Wie aus den vorangegangenen Tabellen zu ersehen ist, können für die pulverisierten Produkte (P) einerseits und das Mahlprodukt (M) andererseits signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die beiden fibrillären Pulverprodukte (P) zeigen sehr niedrige Werte für $t_g \beta$ (0,0093 bzw. 0,0054), was ein Merkmal für einen höheren Aufwand an plastischer Verformungsenergie ist. Für das Mahlprodukt (M) 4-98 werden hier Werte von 0,0124 erreicht, bedingt durch eine geringere Verformungsenergie.

Betrachtet man nun die Werte für $t_g \beta^{-1}$, so sind hier die höchsten Werte für die Pulverprodukte (P) mit 107,9 bzw. 183,61 festzustellen, während das Mahlprodukt (M) nur einen $t_g \beta^{-1}$ von 80,53 aufweist.
Für die vorliegende Untersuchung bedeutet dies, daß bei den Pulvertypen (P) der Druck in Abhängigkeit von der Dichteänderung schneller ansteigt, und damit auch die Berührungsflächen und die Anziehungskräfte zwischen den Partikeln rascher wachsen als bei den Mahlprodukten (M).

Es kann somit aus den vorliegenden Ergebnissen geschlossen werden, daß Pulvertypen (P) zur Tablettierung besser geeignet sein dürften, als die Mahlprodukte (M), da letztere nicht im gleichen Ausmaße zur plastischen Verformung und zur Ausbildung von Haftkräften befähigt sind.
Tablettenkennzahlen wie Bruchfestigkeit, Freisetzungsverhalten und Gefügeuntersuchungen im Rasterelektronenmikroskop sollen allerdings dieses Postulat noch bestätigen.

5.3. Mechanische und Thermische Energiebeträge

5.3.1. Grundlagen

Bekanntlich ermöglicht die Aufzeichnung eines Kraft-Weg-Diagramms unter definierten Bedingungen tiefere Einblicke in den

Kompressionsvorgang. Voraussetzung dafür ist in jedem Fall der Einsatz einer instrumentierten Tablettenpresse, mit der die Preßparameter

- Preßkraft
- Oberstempelweg und
- Zeit

erfaßt werden können.

Für die folgenden Untersuchungen wurde eine mit Dehnungsmeßstreifen (DMS) und induktivem Weggeber ausgerüstete Exzenterpresse (Exakta 1) eingesetzt. Sie war mit facettierten 11 mm-Stempeln ausgerüstet. Preßkraft und Oberstempelweg wurden als Analog-Signale auf Magnetband aufgezeichnet und zur Oberprüfung zusätzlich mit Hilfe eines Zwei-Kanal-Speicher-Oszillographen verfolgt. Die Auswertung der auf Magnetband gespeicherten Signale erfolgte nach Analog/Digital-Wandlung und Eingabe in den Prozeßrechner DIGITAL MINC 11. Jeweils 5 Preßzyklen wurden gemittelt und die Spannungssignale mit Hilfe von Eichgeraden für

1) Brückenausgangsspannung* der DMS-Vollbrücke als Funktion der Preßkraft,
2) Brückenausgangsspannung der Weg-Aufnehmer-Halbbrücke** als Funktion des Oberstempelweges

umgerechnet.

---

* Die Eichgeraden zur Berechnung von Ober- und Unterstempelpreßkräften werden vom Hersteller der Tablettenpressen mitgeliefert.

** Die Eichung erfolgte mit Hilfe einer am Oberstempelhalter befestigten Mikrometer-Abstandslehre in der Weise, daß - ausgehend vom unteren Totpunkt des Oberstempels als Brückennullpunkt - bei vorsichtigem Hochfahren des Oberstempels über den Kurbeltrieb in Abständen von 20 µm die zugehörigen Brückenausgangsspannungen erfaßt wurden. Die Abhängigkeit von Spannung und Weg erwies sich für sämtliche Eintauchtiefen (Stellung 1 - 12 an der Exzenterscheibe) als streng linear.

Durch numerische Integration des KRAFT-WEG-DIAGRAMMS konnten die Energiebeträge für E_{gesamt} und E_2 erhalten werden.

Die Teilflächen E_1 und E_3 wurden über die Beziehung:

$$E_{gesamt} = E_1 + E_2 + E_3$$

berechnet (178) (Abbildung 48).

- E_1 ergibt sich aus $E_{gesamt} - E_2 - E_3 = E_1$. Sie hat aber nur fiktiven Charakter und somit keine Bedeutung für die Tablettenbildung (129,197).
- Die Fläche E_2 entspricht der in der Tablette bei der Komprimierung UMGESETZTEN MECHANISCHEN ENERGIE, d.h. sie beschreibt den zur Bildung des Komprimats aufgewendeten Energiebeitrag.
- Die Teilfläche E_3 kennzeichnet diejenige Energie, die vom Preßling nach der Entspannung wieder an die Maschine abgegeben wird; E_3 dient als Maß für die Elastizität einer tablettierten Substanz. Man erhält sie, wenn man vom unteren Totpunkt UTP das Lot auf die Abszisse fällt.
  Darüber hinaus sehen F. MÜLLER und SCHIERSTADT (197) in der Fläche E_3 auch ein Maß für die elastische Verformungsarbeit, die an der Tablettenmaschine und an den Stempelwerkzeugen während der Tablettierung geleistet wird.

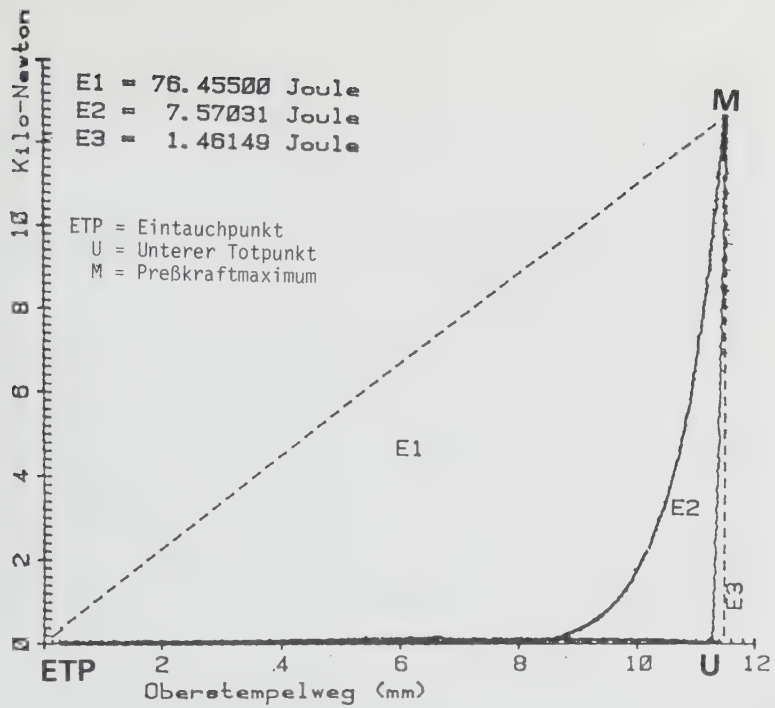


Abb. 48 Vom Prozeßrechner erstelltes Kraft-Weg-Diagramm für PVAL Polyviol® M 05/20 (P)

5.3.2. Versuchsdurchführung

Die Preßversuche wurden jeweils mit 250 mg fibrillärem PVAL (P)-Typ M 05/20 ohne Hilfsstoffzusatz durchgeführt. Aufgrund des außerordentlich schlechten Fließverhaltens konnte nur mit einer Tablettiergeschwindigkeit von 3 - 5 Hub/min gearbeitet werden. Dazu diente ein starr über die Kurbelachse mit der Tablettenpresse verbundener Elektromotor, welcher auch im Bereich maximaler Preßkraft ein ausreichend hohes Drehmoment besaß.

Wie in Kapitel 6.4.2.1. näher beschrieben, erfolgte die Temperaturmessung der ablaufenden Komprimate berührungslos. Unter den hier gewählten Versuchsbedingungen ergab sich eine Temperaturdifferenz ΔT von 4,5 K.

5.3.3. Ergebnis

Mechanische Energie

Mit Hilfe der aufgenommenen Meßdaten konnten nun die Teilflächen des Kraft-Weg-Diagrammes berechnet werden:

	Joule	%
E_{ges}	85,48680	100
E_1	76,45500	89,4
E_2	7,57031	8,9
E_3	1,46149	1,7

Der für die Fläche E_2 errechnete Energiebetrag, welcher der umgesetzten mechanischen Energie entspricht (194), beträgt also 8,9 % der Gesamtkompressionsarbeit.

Thermische Energie

Wie bereits erwähnt, wird bei der Tablettierung dem Preßgut die Energie E_2 und E_3 zugeführt. Während der Teilbetrag E_3 nach der Komprimierung als elastische Energie wieder an den Oberstempel abgegeben wird, erfolgt bei der mechanisch zugeführten Energie E_2 - bis zu 90 % (194) - eine Umwandlung in thermische Energie, und soweit sie nicht in der Tablette selbst verbleibt, wird sie an die Tablettenmaschine abgegeben.

Zur Berechnung der thermisch freigesetzten Energie gilt:

$$Q = \Delta T \cdot c_p \cdot m \qquad \text{(Gl. 3)}$$

Q = Wärmemenge (J)

ΔT = Temperaturdifferenz zwischen Ausgangsmasse und Komprimat unmittelbar nach der Kompression (K)

c_p = spezifische Wärme ($J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$)

m = Masse einer Tablette (g)

Da die Masse m eine bekannte Größe darstellt und ΔT gemessen werden kann, muß nur noch die spezifische Wärme, am günstigsten mittels DTA (178), bestimmt werden.

Die spezifische Wärme bei konstantem Druck c_p ist definiert als diejenige Wärmemenge, die nötig ist, um eine Masseneinheit einer Substanz bei konstantem Druck um ein Kelvin zu erwärmen.

$$c_p = \frac{\Delta Q}{(T_2 - T_1) \cdot m} \qquad \text{(Gl. 4)}$$

$T_2 - T_1$ = Temperaturerhöhung von T_1 nach T_2 (K)

Zur Ermittlung wird die Substanz mit einer konstanten Heizgeschwindigkeit von 5 K/min erwärmt und der Wärmestrom zur Probe gemessen. Dieser Wärmestrom ist proportional zur spezifischen Wärme der Substanz.

Bei mehreren 20 mg schweren Proben wurde die spezifische Wärme c_p mit 1,75 J/g · K - bezogen auf 313 - 318 K (40 - 45 °C) - ermittelt.

Unter Berücksichtigung der berührungslos gemessenen Temperaturerhöhung von 4,5 K ergibt sich die Wärmemenge Q nach folgender Rechnung:

$$Q = \Delta T \cdot c_p \cdot m \quad \text{(J)} \qquad \text{(Gl. 5)}$$

$$= 4{,}5 \cdot 1{,}75 \cdot 0{,}25 \quad \text{(J)}$$

$$Q = 1{,}97 \quad \text{(J/Tablette)}$$

5.3.4. Diskussion

Aufgrund der aus dem Kraft-Weg-Diagramm (Abb. 48) errechneten Gesamtkompressionsarbeit von 85,49 J/Tablette wurde ein Betrag von 1,97 J/Tablette (= 2,3 %) in Form von Wärme abgegeben.

Wenn man die umgesetzte mechanische Energie, die sich aus der Fläche E_2 mit 7,57 J ergibt, zugrunde legt, beträgt der Anteil für die wiedergefundene Wärme (1,97 J) 26,02 %.

Interessant ist, daß der in Form von Wärme wiedergefundene Energiebetrag in Höhe von 26,02 % mit den von HAMPERL (129) für eine andere Polymersubstanz, dem Pankreatin, bestimmten Werten gut übereinstimmt (12 - 27,5 %).

Allerdings ergibt sich eine größere Differenz zur Wiederfindungsrate bei Lactose-Stärke-Granulaten, die HOPP (178) und andere Autoren mit ca. 68 % berechneten. Offensichtlich spielen für diese - gegenüber HOPP geringe - Wiederfindungsrate Materialeigenschaften der Polyvinylalkohole eine Rolle, zumal die für PVAL gefundenen Energiebeträge gut mit den von HAMPERl, ebenfalls für ein Polymer, bestimmten Werten übereinstimmen.

Folgende Tabelle gibt eine Zusammenfassung der Werte:

	E_2 (J)	E_{ges} (J)	ΔT (K) gemessen	ΔT* für Q = E_2	Q (J)	$\frac{Q}{E_2} \cdot 100$ (%)
	7,57	85,49	4,5	17,3	1,97	26,02
zum Vergleich:						
HOPP	4,38	36,02	13,5	19,9	2,97	67,8
HAMPERL	0,8	10,13	0,4	2,4	0,22	27,5

* Temperaturanstieg ΔT der Preßlinge für den Fall, daß 100 % der umgesetzten mechanischen Energie in Wärmeenergie Q umgewandelt werden.

Tab. 19 Vergleich der umgesetzten mechanischen Energie E_2 mit der als Wärme wiedergefundenen Energie Q

6. ENTWICKLUNG VON TABLETTENREZEPTUREN MIT UNTERSCHIEDLICHEM POLYVINYLALKOHOLANTEIL

6.1. Einleitung

Vorversuche auf Exzenterpressen zeigten, daß PVAL prinzipiell auch in höheren Konzentrationen verpreßt werden kann. Es war deshalb interessant und notwendig zu prüfen, ob dies auch auf den heute in der pharmazeutischen Industrie gebräuchlichen Hochleistungsrundläufermaschinen möglich ist. Selbstverständlich muß dabei berücksichtigt werden, daß moderne Rotationspressen mit einer maximalen Tourenzahl des Matrizentisches von bis zu 100 UpM arbeiten. Bei problematischen Ausgangsmassen, wie z.B. dem schlecht fließenden PVAL mit einem Böschungswinkel um 60°, wäre daher eine schlechte Gewichtseinheitlichkeit nicht verwunderlich. Es sollte aber dennoch versucht werden eine hinreichende pharmazeutische Qualität der Produkte zu erreichen. Dies betrifft in erster Linie die Gewichts- und Gehaltseinheitlichkeit einzeldosierter Arzneiformen sowie genügende Festigkeit der Komprimate. Bei höherer PVAL-Dosierung sollte außerdem geprüft werden, ob eine Retardierung zu erreichen ist.

Gegen eine problemlose Tablettierung des fibrillären PVAL (P) sowie der Sprühprodukte (SD) sprachen deren ungünstige Pulverkennzahlen. Zur Behebung könnte eine Granulierung der schlecht tablettierbaren Pulvermasse vorgeschlagen werden. Bekanntlich können aber Granulationsprozesse außer dem Vorteil ein gut rieselfähiges Produkt und Tabletten mit geringer Friabilität zu ergeben, auch z.T. ungünstige galenische Eigenschaften hinsichtlich Zerfallszeit und Wirkstofffreigabe bedingen.

Es sollten aus diesen Gründen sowohl Pulververpressungen der faserförmigen (P) und gemahlenen (M) Typen als auch Granulatverpressungen durchgeführt werden. Daneben kamen auch Mischungen von faserartigem PVAL (P) und gemahlenen Typen (M) zum Einsatz.

Es war somit interessant zu erfahren, ob die Granulation im Vergleich zur Direktverpressung - insbesondere unter den Bedingungen von sog. Schnelläuferpressen - eine signifikante Verbesserung der Tablettiereigenschaften bewirkt bzw. eine Pulververpressung von hochdosiertem PVAL überhaupt durchführbar ist.

Während sprühgetrockneter PVAL auf Exzenterpressen auch in höheren Konzentrationen verpresst werden konnte, zeigte sich im Rahmen einiger Vorversuche auf einem Hochleistungsrundläufer, daß bei praxisorientierten Rotationsgeschwindigkeiten des Matrizentisches oberhalb 30 % PVAL-SD eine ungenügende Matrizenfüllung auftrat. Dies führte zu einer völlig unbefriedigenden Formkörperbildung, weshalb auf den Einsatz von PVAL (SD) im Rahmen dieser Versuche verzichtet wurde.

6.2. Rezepturentwicklung Auswahl von Hilfs- und Wirkstoffen

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Verpressbarkeit von PVAL in höheren Konzentrationen aufzuzeigen und Komprimate mit zufriedenstellenden Eigenschaften zu gewinnen.

Als Hilfs- und Modell-Wirkstoffe kamen zum Einsatz:

- Lactosemonohydrat kristallin
- hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil® 200)
- Calciumbehenat bzw. Magnesiumstearat
- Polyvinylalkohol in Form vollverseifter Handelsprodukte
- Ascorbinsäure pulv.
- Procainhydrochlorid pulv.

Ascorbinsäure und Procainhydrochlorid wurden u.a. deshalb als Modellwirkstoffe gewählt, weil sie analytisch gut bestimmbar sind (97). Wird bei diesen Substanzen mit ihrer hohen Wasserlöslichkeit durch PVAL eine Retardierung erreicht, sollte dies erst recht bei Arzneistoffen mit geringerer Löslichkeit möglich sein.

Die quantitative Zusammensetzung der Rezepturen wurde so gewählt, daß der Wirkstoffgehalt jeweils konstant gehalten, der Polyvinylalkohol-Anteil in steigenden Anteilen von 10 % bis 90 % - bezogen auf die Gesamtmenge - erhöht wird und mit Lactosemonohydrat auf das Sollgewicht ergänzt wird.

Rezepturen	P I G I	P II G II	P III G III
Ascorbinsäure	8 %	8 %	8 %
Lactosemonohydrat krist.	80 %	40 %	-
PVAL pulv.	10 %	50 %	90 %
Aerosil® 200	1 %	1 %	1 %
Calciumbehenat	1 %	1 %	1 %

P = Pulverpressung / G = Granulatpressung

Tab. 20 Rezepturen für Preßversuche

Zur Pulververpressung wurden die Rezepturbestandteile mit Ausnahme des Gleitmittels im LÖDIGE Pflugscharmischer homogen verteilt, anschließend das Gleitmittel aufgestreut und untergemischt sowie kurz vor der Tablettierung durch ein Sieb 500 µm geschlagen.

Analog dazu wurden zur Herstellung eines Granulates die Rezepturbestandteile in einer Ansatzgröße von 700,0 g mit Hilfe einer AEROMATIC-Apparatur in ein Granulat übergeführt. Als Granulierflüssigkeit wurden 400 ml einer 5proz. wäßrigen PVAL-Lösung eingesetzt. Nach Absieben des Grob- (> 1.000 µm) und Feinanteils (> 90 µm) wurde wiederum Calciumbehenat aufgestreut und homogen untergemischt.

Das Granulat G III mit 90 % PVAL konnte im Rahmen dieser Versuchsreihe nicht als Wirbelschichtgranulat hergestellt werden, da sich - durch den hohen PVAL-Anteil bedingt - die Filter der

AEROMATIC-Apparatur in kürzester Zeit zusetzten. Es wurde deshalb eine Trockengranulierung durch Brikettierung durchgeführt, indem mit einer KORSCH-Exzenterpresse vorgepreßt und die Komprimate anschließend im PRIMAX®-Gerät zerkleinert wurden. Ein direkter Vergleich der bei G I und G II bestimmten Kennzahlen mit denen von G III ist deshalb nicht ohne weiteres möglich.

6.3. Galenische Kennzahlen

Bei der Rezepturentwicklung von direkt verpreßbaren Massen ist zu beachten, daß alle eingearbeiteten Bestandteile bezüglich Korngröße, Fließeigenschaften und Schüttdichte nicht allzusehr voneinander abweichen, sowie Schütt- und Stampfdichte einander etwa entsprechen sollen. Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, besteht grundsätzlich die Gefahr der Entmischung während des Verpressens infolge Rüttelbewegungen der Tablettiermaschine*.

Im vorliegenden Fall weisen die Granulat- bzw. Pulverkennzahlen folgende - in Tabelle 21 aufgeführten - Werte auf:

Kennzahl / Rezeptur	P I	P II	P III	G I	G II	G III
Schüttdichte (g/ml)	0,707	0,455	0,329	0,445	0,417	0,462
Schüttvolumen (ml/g)	1,414	2,198	3,040	2,245	2,396	2,160
Stampfdichte (g/ml)	0,869	0,659	0,484	0,54	0,54	0,56
Stampfvolumen (ml/g)	1,150	1,537	2,067	1,86	1,86	1,78
Böschungswinkel α (Grad)	52,8	53,4	59,4	41,4	50,2	46,5
Hausnerfaktor HF	1,23	1,45	1,47	1,21	1,29	1,21

Tab. 21 Galenische Kennzahlen der Pulver- bzw. Granulatrezepturen

* Es wird deshalb üblicherweise fibrilläres Pulvermaterial, z.B. Cellulose, zugesetzt, um die Entmischung zu verhindern.

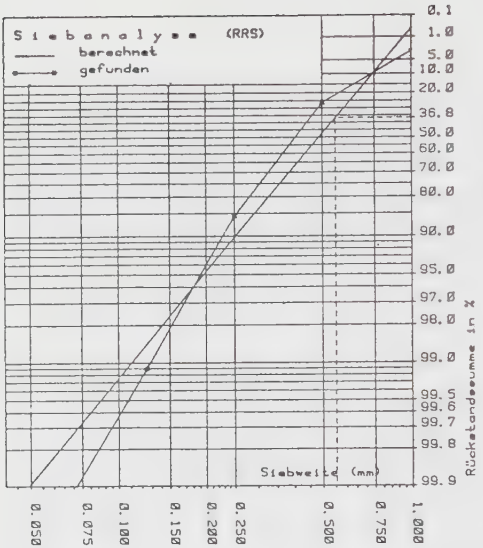
Die in Tabelle 21 aufgeführten Pulverkennzahlen für die Preßmassen zeigen ebenfalls deutlich den voluminösen Charakter von PVAL (geringe Schüttdichte), der wie die Verschlechterung des Fließverhaltens mit steigendem PVAL-Gehalt massiv zunimmt. Der Quotient aus Stampf- und Schüttdichte (Hausnerfaktor HF) spricht zunächst für eine problematische Direktverpressung.

Eine Wirbelschichtgranulierung der Pulvermischung bringt eine wesentliche Änderung der Kennzahlen mit sich:

1. Die WSG führt also nicht zur Dichteerhöhung, sondern sogar zur Abnahme der Schüttdichte. Allerdings ist beim Trockengranulat G III erwartungsgemäß gegenüber P III eine Erhöhung eingetreten.
   Als Vorteil ist jedoch in allen Fällen anzusprechen, daß die Schüttdichte praktisch unabhängig von der PVAL-Konzentration ist.
2. Das Fließvermögen - ausgedrückt durch den Böschungswinkel - ist signifikant verbessert.
3. Der Hausnerfaktor als Maß für mögliche Entmischungstendenzen fällt günstiger an.

Korngrößenverteilung der Granulate:

In den Abbildungen 49a bis 49c ist das Ergebnis von Korngrößenanalysen anhand der RRSB-Darstellung aufgezeigt.
Die Werte wurden gravimetrisch unter Verwendung einer FRITSCH-Pulverisette und Prüfsieben nach DIN 4188 gewonnen.

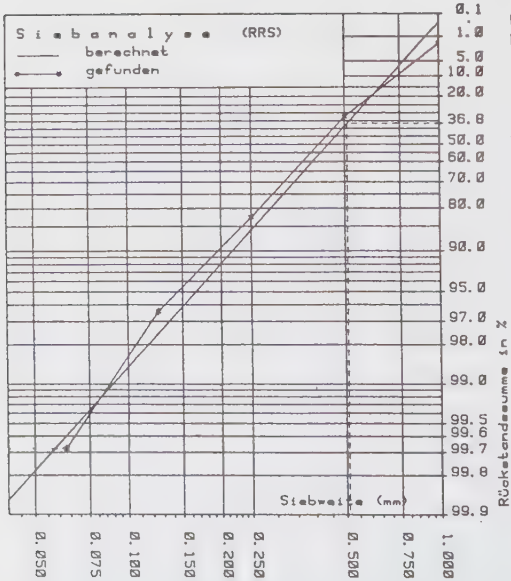


PVAL-WSG-GRANULAT I

Kennzeichnender Korndurchmesser	0.553 mm
Gleichmässigkeitszahl	2.855
Binom. Mittelwert	0.493 mm
Binom. Standardabw.	0.187 mm
Restvarianz bei Weibullverteilung mit 4 Freiheitsgraden	215.609

Siebweite in mm	% Rückstand gefunden	berechnet
1.000	2.91	0.44
0.500	23.39	46.94
0.250	59.44	42.80
0.125	13.36	8.38
0.063	0.84	1.21
0.040	0.06	0.14

Abb. 49a Siebanalyse von PVAL-WSG-Granulat G I

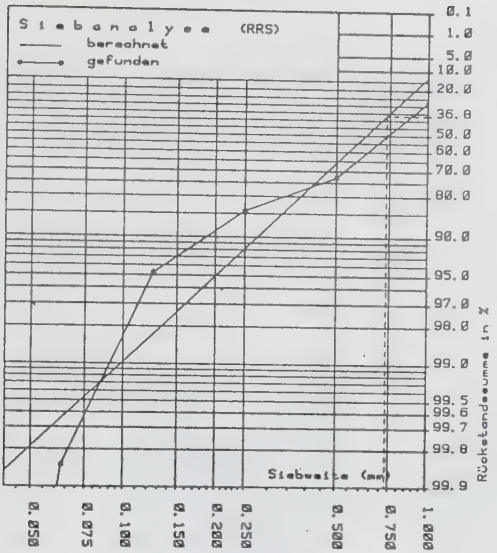


PVAL-WSG-GRANULAT II

Kennzeichnender Korndurchmesser	0.509 mm
Gleichmässigkeitszahl	2.638
Binom. Mittelwert	0.452 mm
Binom. Standardabw.	0.184 mm
Restvarianz bei Weibullverteilung mit 4 Freiheitsgraden	19.027

Siebweite in mm	% Rückstand gefunden	berechnet
1.000	1.67	0.26
0.500	30.70	38.38
0.250	50.22	47.19
0.125	13.85	11.73
0.063	3.24	2.02
0.040	0.32	0.28

Abb. 49b Siebanalyse von PVAL-WSG-Granulat G II



PVAL-TROCKENGRANULAT III

Kennzeichnender Korndurchmesser	Ø.731 mm
Gleichmäßigkeitszahl	2.297
Binom. Mittelwert	Ø.648 mm
Binom. Standardabw.	Ø.299 mm
Restvarianz bei Weibullverteilung mit 4 Freiheitsgraden	129.536

Siebweite in mm	% Rückstand gefunden	% Rückstand berechnet
1.ØØØ	27.57	12.86
Ø.5ØØ	45.23	53.Ø2
Ø.25Ø	11.46	25.97
Ø.125	1Ø.5Ø	6.42
Ø.Ø63	5.Ø9	1.35
Ø.Ø4Ø	Ø.15	Ø.23

Abb. 49c Siebanalyse von PVAL-Trockengranulat G III

Beide WSG-Granulate zeigen keine auffälligen Unterschiede, die Hauptfraktion fällt jeweils zwischen 250 bis 500 µm (zum Vergleich PVAL-Pulver: 125 - 250 µm) an und der kennzeichnende Korngrößendurchmesser liegt bei 500 µm. Im Gegensatz dazu ist das Trockengranulat P III mit einem Durchmesser von 730 µm grobkörniger.

Die aus den RRSB-Geraden ermittelten Größen für den mittleren Korngrößendurchmesser d' sowie den Gleichmäßigkeitskoeffizienten n enthält Tabelle 22.

Produkt	d' (mm)	n	geometr. Mittelwert (mm)
WSG-Granulat I	0,553	2,855	0,300
WSG-Granulat II	0,509	2,638	0,349
Trockengranulat III	0,731	2,297	0,577

Tab. 22 Kennzeichnender Korngrößendurchmesser d', Gleichmäßigkeitskoeffizienten n und geometrische Mittelwerte der untersuchten PVAL-Granulate

6.4. Tablettierversuche auf einer Hochleistungs-rundläuferpresse

6.4.1. Versuchsdurchführung

Im Rahmen dieser Arbeit bestand die Möglichkeit,auf einem Hochleistungsrundläufer zu verpressen und dabei unseres Wissens erstmals systematisch zu untersuchen, inwieweit PVAL unter realistischen fabrikationstechnischen Bedingungen zu Formkörpern verarbeitet werden kann.
Die Preßversuche wurden auf einer FETTE P 2000-Presse mit Flachstempeln (Ø = 11 mm bzw. 2,36 mm) ohne Teilungsrille ausgeführt. Bekanntlich sind die Tablettiereigenschaften sowie das Freisetzungsverhalten aus einem Formkörper abhängig vom Matrizendurchmesser; es sollten deshalb Versuche mit unterschiedlichem Stempeldurchmesser durchgeführt werden, um evtl. Korrelationen bestimmen zu können. Sie war mit DMS instrumentiert und mit einer Fill-o-matic-Apparatur als Zwangsfülleinrichtung sowie mit CAS- und PDU-System zur Preßkraftüberwachung ausgestattet.
Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Matrizentisches wurde zwischen 30 - 50 - 75 UpM variiert, um unter Umständen ein dadurch bedingtes unterschiedliches Kompressionsverhalten erkennen zu können. Daneben war beabsichtigt, vor allem im Hinblick auf die späteren in vitro-Freisetzungsprüfungen, die durchschnittlichen Preßkräfte zwischen 10 - 15 - 30 kN zu verändern.
Außerdem sollte die im Laufe der Verpressung auftretende Temperaturerhöhung der ablaufenden Komprimate bestimmt werden, um möglicherweise thermisch bedingte Gefügeveränderungen erklären zu können.
Dazu wurde ein berührungslos arbeitendes IR-Meßgerät THERMOPHIL 4472 der Fa. ULTRAKUST eingesetzt, da sich diese Meßmethode bereits in früheren Arbeiten (97,129) in unserem Arbeitskreis bewährt hat.

Es konnte dabei die von HAMPERL (129) bei Pankreatinpreßmassen gefundene Beobachtung bestätigt werden, daß die Komprimate eine maximale Temperaturerhöhung ΔT um bis zu 25 K erfahren, wobei

sich dieser Temperaturanstieg bereits innerhalb der ersten Minuten beim Verpressen einstellte. Auf eine Messung des Temperaturverlaufs am Matrizentisch wurde verzichtet, da dieser mit der Erhöhung der Tablettenoberflächentemperatur korreliert (129) und im Rahmen dieser Arbeit nicht von Bedeutung ist.

Abbildung 50 zeigt den Versuchsaufbau zur berührungslosen Temperaturmessung der ablaufenden Komprimate.

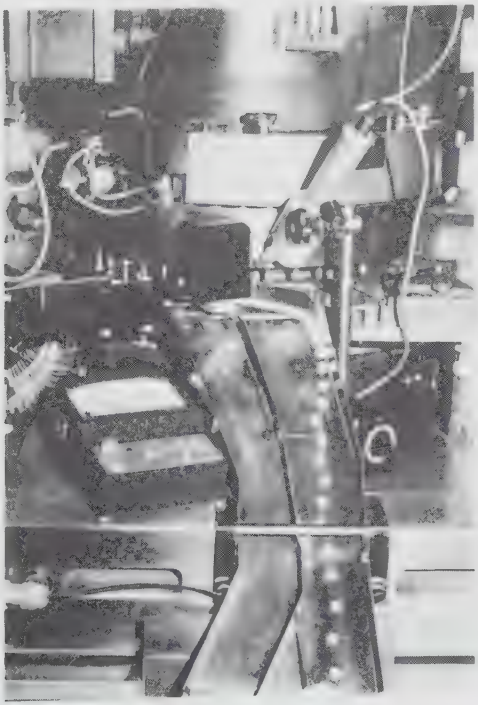


Abb. 50 Versuchsaufbau zur berührungslosen Temperaturmessung von ablaufenden Komprimaten

Es konnten somit mittels beschriebener Versuchsdurchführung folgende Parameter definiert verändert werden:

- Umdrehungsgeschwindigkeit
- Preßkraft.

Während der Verpressung konnte der

- Temperaturverlauf

kontinuierlich verfolgt werden und im Anschluß die

- relative Standardabweichung und
- Friabilität

bestimmt werden.

Die Ergebnisse sind unter Berücksichtigung der Maschinenparameter in Tabelle 23 bis 25 zusammengefaßt.

Vers.-Nr.	Preßgut	PVAL-Gehalt (%)	UpM	Preßkraft (kN)	Bruchfestigkeit (N)	s_{rel} (%) scheinb.	Dichte (g/cm^3)	Temp. d. ablauf. Tabletten (K)	Friabilität (%)
1a	P I	10 %	30	15	35	1,37	1,73	306 (33 °C)	1,1
b	P I	10 %	30	30	80	1,42	1,86	312 (39 °C)	0,6
c	P I	10 %	50	30	80	1,49	0,51	314 (41 °C)	0,53
2a	P II	50 %	30	10	100	1,15	2,99	305 (32 °C)	0,8
b	P II	50 %	30	15	140	1,24	2,98	309 (36 °C)	0,69
c	P II	50 %	30	30	150	1,28	2,60	314 (41 °C)	0,47
d	P II	50 %	50	10	110	1,22	2,12	311 (38 °C)	0,8
e	P II	50 %	50	15	> 150	1,30	2,11	314 (41 °C)	0,7
f	P II	50 %	50	30	> 150	1,28	1,72	318 (45 °C)	0,5
g	P II	50 %	75	10	> 150	1,26	3,92	315 (42 °C)	0,83
h	P II	50 %	75	15	> 150	1,35	3,50	318 (45 °C)	0,72
i	P II	50 %	75	30	> 150	1,37	2,53	323 (50 °C)	0,5
3a	P III	90 %	30	10	> 150	1,08	3,82	307 (34 °C)	0,3
b	P III	90 %	30	15	> 150	1,18	4,29	314 (41 °C)	0,05
c	P III	90 %	30	30	> 150	1,19	3,63	319 (46 °C)	0,05
d	P III	90 %	50	15	> 150	1,19	2,77	318 (45 °C)	0,05
e	P III	90 %	50	30	> 150	1,21	3,81	323 (50 °C)	0,05

Tab. 23

Tablettenkennzahlen der Pulververpressung mit Preßwerkzeugen Ø = 11 mm

Vers.-Nr.	Preßgut	PVAL-Gehalt (%)	UpM	Preßkraft (kN)	Bruchfestigkeit (N)	s_{rel} (%) scheinb.	Dichte (g/cm^3)	Temp. d. ablauf. Tabletten (K)	Friabilität (%)
4a	G I	10 %	30	10	30	1,32	1,78	306 (33 °C)	1,9
b	G I	10 %	30	15	50	1,34	1,01	309 (36 °C)	1,2
c	G I	10 %	30	30	90	1,41	1,12	315 (42 °C)	1,2
d	G I	10 %	50	10	45	1,36	1,62	312 (39 °C)	1,9
e	G I	10 %	50	15	70	1,39	1,81	315 (42 °C)	1,2
f	G I	10 %	50	30	110	1,44	1,33	321 (48 °C)	1,2
g	G I	10 %	75	10	55	1,41	2,32	318 (45 °C)	1,7
5a	G II	50 %	30	10	45	1,17	1,41	308 (35 °C)	0,83
b	G II	50 %	30	15	48	1,21	1,65	312 (39 °C)	0,7
c	G II	50 %	30	30	77	1,27	1,22	317 (44 °C)	0,25
d	G II	50 %	50	10	41	1,19	2,37	312 (39 °C)	0,85
e	G II	50 %	50	15	52	1,24	1,50	316 (43 °C)	0,69
f	G II	50 %	50	30	75	1,24	0,75	321 (48 °C)	0,3
6a	G III	90 %	30	10	65	1,06	1,18	307 (34 °C)	0,85
b	G III	90 %	30	15	100	1,08	1,49	310 (37 °C)	0,75
c	G III	90 %	30	30	120	1,15	0,81	315 (42 °C)	0,50
d	G III	90 %	50	30	130	1,15	2,86	319 (46 °C)	0,45

Tab. 24

Tablettenkennzahlen der Granulatverpressung mit Preßwerkzeugen Ø = 11 mm

Vers.-Nr.	Preßgut	PVAL-Gehalt (%)	UpM	Preßkraft (kN)	Temp. d. ablauf. Tabletten (K)		$\bar{x}$ (mg)	s_{rel} (%)
7a	KP I	10 %	30	5	301	(28 °C)	11,38	2,03
b	KP I	10 %	30	12	306	(33 °C)	14,57	3,45
c	KP I	10 %	50	5	307	(34 °C)	12,97	2,66
d	KP I	10 %	50	12	312	(39 °C)	17,29	3,76
e	KP I	10 %	75	5	310	(37 °C)	12,71	5,17
8a	KP II	50 %	30	5	307	(34 °C)	11,99	8,32
b	KP II	50 %	30	12	307	(34 °C)	13,23	7,62
c	KP II	50 %	30	15	307	(34 °C)	13,39	4,43
d	KP II	50 %	50	5	309	(36 °C)	14,03	8,00
e	KP II	50 %	50	12	313	(40 °C)	14,88	5,51
f	KP II	50 %	50	15	313	(40 °C)	12,79	7,55
9a	KP III	90 %	30	5	304	(31 °C)	8,23	5,41
b	KP III	90 %	50	5	314	(41 °C)	8,03	8,45
c	KP III	90 %	70	5	314	(41 °C)	7,79	10,84
10a	KG I	10 %	30	5	304	(31 °C)	11,01	7,43
b	KG I	10 %	30	12	307	(34 °C)	13,91	5,71
c	KG I	10 %	50	5	308	(35 °C)	10,15	3,51
d	KG I	10 %	50	12	314	(41 °C)	16,16	4,06
e	KG I	10 %	75	5	312	(39 °C)	11,25	5,44
f	KG I	10 %	75	12	317	(44 °C)	16,01	6,95
11a	KG II	50 %	50	5	306	(33 °C)	12,81	8,05
b	KG II	50 %	50	12	315	(42 °C)	15,21	4,23
12a	KG III	90 %	50	5	309	(36 °C)	11,51	6,64
b	KG III	90 %	50	12	316	(43 °C)	11,38	11,22

Tab. 25 Tablettenkennzahlen der Pulver- bzw. Granulatverpressung mit Stempel Ø = 2,38 mm (6-fach Werkzeug)

6.4.2. Diskussion der gewonnenen Ergebnisse

6.4.2.1. Temperaturentwicklung im Zuge des Kompressionsprozesses

In Abbildung 51 und 52 ist die bei den einzelnen Rezepturen erfolgte Temperaturerhöhung bei konstanten Umdrehungsgeschwindigkeiten des Matrizentisches in Abhängigkeit von der Preßkraft dargestellt. Eine konstante Temperatur stellt sich bereits ca. 1 Minute nach Preßbeginn ein.

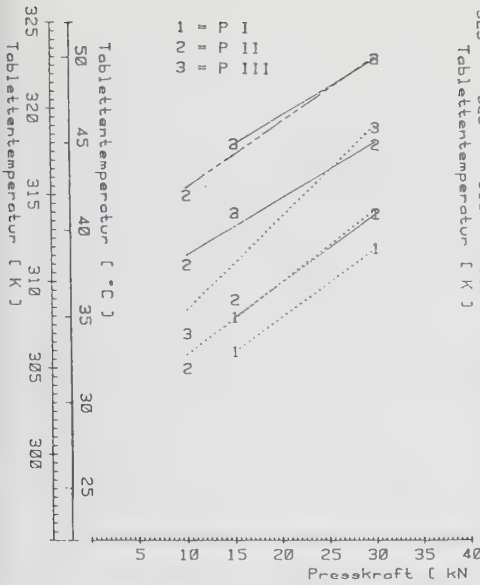


Abb. 51 Temperaturentwicklung bei Direktverpressung

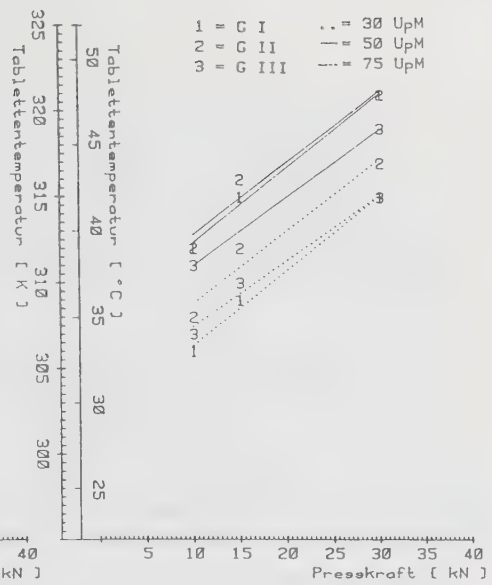


Abb. 52 Temperaturentwicklung bei Granulatverpressung

Aus dieser Versuchsreihe kann folgendes festgestellt werden:

- Die Temperatur der ablaufenden Tabletten stellt sich praktisch unmittelbar nach Preßbeginn auf einen konstanten Wert ein; nach ca. 1 Minute wurde Temperaturkonstanz festgestellt.
- Die Tablettentemperatur steigt erwartungsgemäß in Abhängigkeit von der Preßkraft an; die Werte liegen dabei zwischen 306 K (33 °C) und 323 K (50 °C).
- Die Umdrehungsgeschwindigkeit zeigt einen geringeren Einfluß auf den Temperaturanstieg als die Preßkraft.
- Granulatverpressungen führen zu einem geringeren Anstieg der Temperatur als Pulvertablettierung.

6.4.2.2. Tabletteneigenschaften

Zunächst fiel auf, daß die Kerne in Abhängigkeit vom PVAL-Gehalt unterschiedlich stark verfärbt waren. Rein visuell konnte man feststellen, daß die bei höherer Preßkraft - und damit auch höherer Temperaturbelastung - hergestellten Komprimate eine Verfärbung nach gelb zeigten.

Im Rahmen weiterer Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß dieses Phänomen in erster Linie auf die Temperatur und nicht auf die ausgeübte Preßkraft zurückzuführen ist. PVAL-Pulver wurde dazu bei verschiedenen Temperaturen im Trockenschrank getempert, wobei sich zeigte, daß eine Erhöhung der Temperatur zu einer Verfärbung ins Gelbliche führt. Da diese Beobachtung aber nur bei den Pulver-Qualitäten (P), nicht aber bei den gemahlenen Produkten (M) gemacht wurde, ist die Annahme berechtigt, daß es sich hier nicht um eine Veränderung des PVAL selbst handelt, sondern möglicherweise Zusätze zur Pulvermahlung Ursache für diese Verfärbung sind (66).

Werden beim Verpressen der Modellrezepturen Preßkraft und Umdrehungsgeschwindigkeit variiert, so sollten sich u.a. folgende Tablettenkennzahlen ändern:

1. Die Bruchfestigkeit (130).
2. Die scheinbare Dichte (131-132).

Bruchfestigkeit

Die Bruchfestigkeit der hergestellten Tabletten wurde mit dem ERWEKA-Bruchfestigkeitstester bestimmt. Erwartungsgemäß bedingte eine Erhöhung der Preßkraft eine deutlich ausgeprägte Zunahme der Bruchfestigkeit. Allerdings treten bei Rezepturen mit einem PVAL-Anteil $\geq$ 50 % so hohe Werte auf, daß ein weiterer Anstieg wegen Meßbereichsüberschreitung des Testers nicht mehr meßbar ist.

Für diese Rezepturen konnte somit die Bruchfestigkeit nur mit Werten von über 150 N angegeben werden (= Maximalanzeige des Testers). Dies entspricht auch den in der Literatur gefundenen Aussagen, nach denen PVAL als Trockenbindemittel beschrieben wird (133-135). Durch Brückenversuche auf einer Exzentermaschine konnte diese Eigenschaft von PVAL (P) nochmals bestätigt werden, indem Lactose bzw. ein Lactose/PVAL (P)-Gemisch (9 : 1) mit ca. 8 kN direkt verpreßt wurde.

Aus den in folgender Tabelle aufgeführten Kennzahlen ist die Trockenbindemittelwirkung von PVAL (P) deutlich zu erkennen:

	Zerfall (s)	s_{rel} (%)	Bruchfest. (N)	Friabilität (%)
Lactose pulv.	< 15	0,4	40	2,3
Lactose pulv./PVAL (P) 9 / 1	30	0,6	65	0,6

Tab. 26 Tablettenkennzahlen von Komprimaten mit bzw. ohne PVAL

Für die komprimierten Granulatrezepturen wurden analoge Ergebnisse gefunden, wenngleich sich die Werte auf niedrigerem Niveau bewegten. Dies ist aufgrund der unterschiedlichen Kongröße des eingesetzten Materials auch nicht verwunderlich, da bei Granulaten die Berührungsflächen geringer sind und eine formschlüssige Bindung weniger ausgeprägt ist als bei feinen Pulvern. Inwieweit sich diese Eigenschaften auch auf die Freisetzung des Arzneistoffes auswirkt, muß noch genauer untersucht werden. Die Werte für die jeweils gemessene Bruchfestigkeit finden sich in Tabelle 23 und 24. Bei den mit 2,38 mm-Stempeln gewonnenen Komprimaten konnte wegen der geringen Größe die Bestimmung nicht durchgeführt werden.

Scheinbare Dichte

Bei der Tablettenherstellung konnte beobachtet werden, daß die scheinbare Dichte der Formkörper von der Rezeptur, d.h. vom PVAL-Gehalt, der Preßkraft und in geringerem Maße von der Umdrehungsgeschwindigkeit abhängt.
Mit zunehmendem PVAL-Anteil sinkt die Tablettendichte, innerhalb einer Rezeptur steigt sie bei gleichzeitiger Preßkrafterhöhung. WSG-Granulatverpressungen führen insgesamt zu etwas niedrigeren Werten.

Die Dichte der Tabletten wurde über das Volumen (d.h. Fläche A, Steghöhe s) und das Gewicht G bestimmt. Die Werte sind in Tabelle 23 und 24 aufgeführt und in Abbildung 53 und 54 graphisch dargestellt.

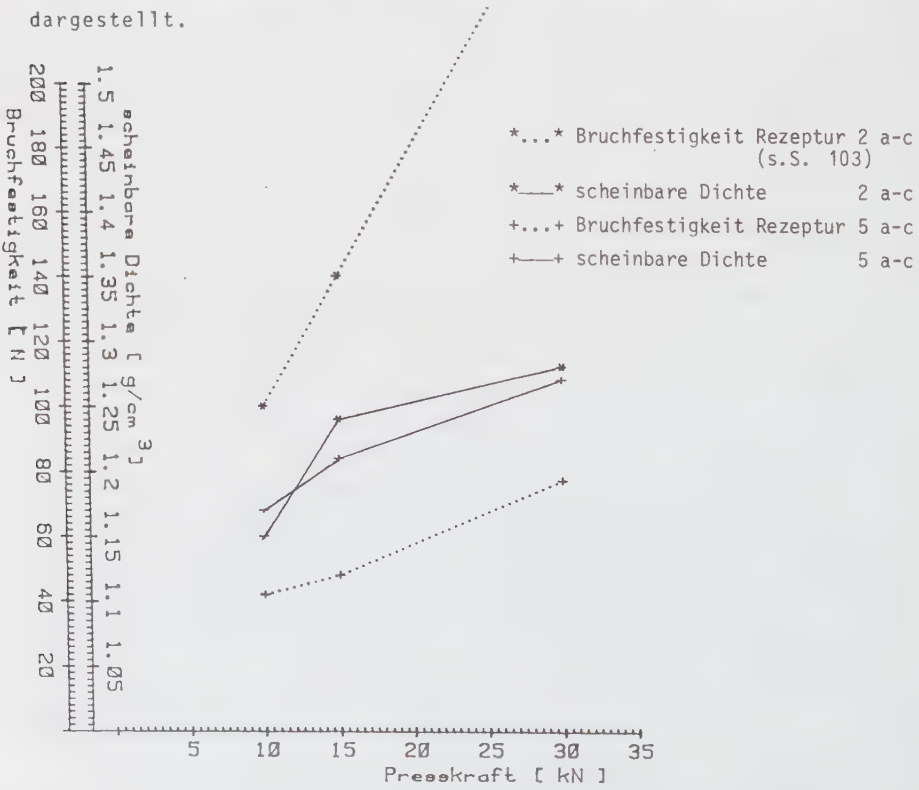


Abb. 53 Bruchfestigkeit und scheinbare Dichte einer Pulver- bzw. Granulatrezeptur (Rezeptur 2 bzw. 5) in Abhängigkeit von der Preßkraft

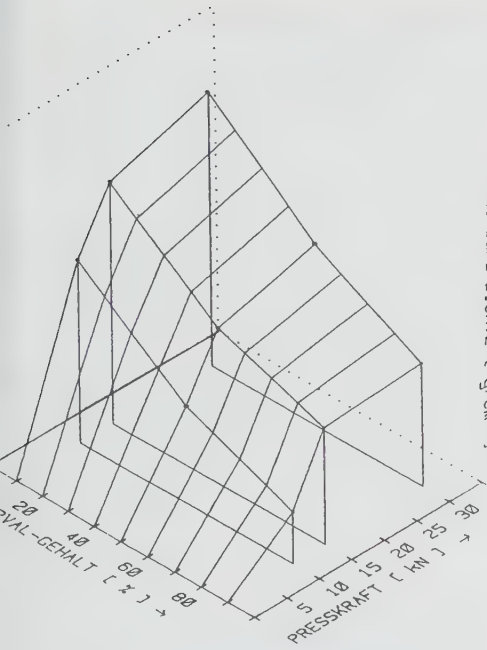


Abb. 54a Pulververpressung

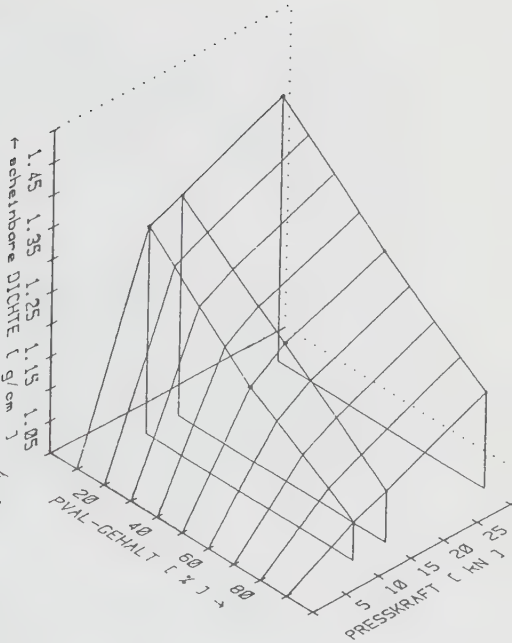


Abb. 54b Granulatverpressung

Abhängigkeit der scheinbaren Dichte vom PVAL-Gehalt und der Preßkraft bei Pulver- bzw. Granulatverpressung (30 UpM)

6.4.2.3. Einfluß auf die relative Standardabweichung

Die Gewichtseinheitlichkeit einer festen Arzneiform stellt ein wichtiges Qualitätsmerkmal dar. Es wird deshalb im Arzneibuch (72) die Überprüfung der Gleichförmigkeit des Gewichts bzw. die wirkstoffbezogene Dosierungsgenauigkeit bei einzeln dosierten Arzneizubereitungen gefordert.
Für in-process-Kontrollen ist als Qualitätskontrolle die Überprüfung der Gewichtseinheitlichkeit im allgemeinen ausreichend, da nach den heute üblichen Herstellungsverfahren mit einer Korrelation in Bezug auf den Wirkstoffgehalt geschlossen werden kann. Bei einem Gewicht von > 250 mg werden die Anforderungen des Arzneibuches erfüllt, wenn die Abweichung vom Durchschnittsgewicht (n = 20) nicht mehr als 5 % beträgt. Dabei dürfen von den 20 gewogenen Komprimaten 2 Einheiten bis zu ± 10 % abweichen.

Betrachtet man die erhaltenen Werte, so kann gesagt werden, daß bei den mit 11 mm-Stempeln verpreßten Rezepturen alle den Anforderungen entsprechen, bei den mit 2,38 mm-Stempeln komprimierten Chargen (nach Arzneibuch Abweichung um ± 10 % erlaubt) weichen 2 von 24 Rezepturen ab. Mit Werten von 10,8 und 11,2 % wird hier die erlaubte Abweichung von s_{rel} deutlich überschritten.

Bei genauerer Untersuchung sieht man deutlich eine etwas geringere relative Standardabweichung bei den Granulatrezepturen gegenüber den Pulverrezepturen, was trotz geringeren Schüttgewichtes durch die besseren Fließeigenschaften der Preßmasse bedingt ist. Die absoluten Werte liegen jedoch in allen Fällen bei maximal 4 %.

Gegensätzlich verläuft die relative Standardabweichung bei den sog. "kleinen Komprimaten": Granulatverpressungen liegen hier ungünstiger als Pulververpressungen. Ursache hierfür dürfte der kleine Matrizendurchmesser sein, der bei Granulaten von ca. 0,5 mm Durchmesser (Trockengranulat KG III Ø = 0,7 mm) eine erschwerte Füllung erlaubt.

Innerhalb der Pulverrezepturen ist ein Anstieg von s_{rel} bei gleichzeitiger Erhöhung des PVAL-Anteils zu beobachten, wobei auffällig ist, daß eine Erhöhung der Tablettiergeschwindigkeit, d.h. eine Verkürzung der Zeit, die zur Füllung der Matrize zur Verfügung steht - im vorliegenden Fall von 46,5 msec (30 UpM) bis 30 msec (75 UpM) -, keinesfalls mit einer abnehmenden Gewichtseinheitlichkeit einhergeht.

Durch Steigerung des Polymeranteils auf 50 % oder 90 % treten die Gewichtsschwankungen etwas ausgeprägter zutage.
Setzt man dagegen das Granulat mit gleicher Zusammensetzung ein, so erhält man auch bei PVAL-Anteilen von 50 % und Anwendung höherer Preßkräfte vertretbare relative Standardabweichungen.
Auch bei 90 % PVAL resultieren Produkte mit akzeptablen Werten - mindestens im Falle der Umdrehungsgeschwindigkeit von 30 UpM und einer Preßkraft von 30 kN (s_{rel} = 0,81 %).

6.5. Zusammenfassung

Diese auf einer Rotationsschnelläuferpresse erhaltenen Werte bestätigen die grundsätzliche Eignung von PVAL für Tablettierzwecke und beweisen, daß auch ein Einsatz in hoher Konzentration und im industriellen Maßstab - wenngleich sicherlich noch Optimierungen vorgenommen werden müßen - möglich ist.
Bei Einsatz kleiner Matrizendurchmesser können ebenfalls Komprimate gewonnen werden; allerdings ist eine akzeptable relative Standardabweichung nur unter der Voraussetzung einer niedrigen PVAL-Konzentration und eines pulverförmigen Preßgutes gewährleistet.

Zusammenfassend kann im einzelnen folgendes festgehalten werden:

- Granulatverpressungen liegen hinsichtlich s_{rel} bei nicht zu kleinen Matrizendurchmessern günstiger als Pulververpressungen.
- Zur Komprimierung mit extrem kleinen Stempeln ist die Direktverpressung angezeigt.
- Steigender Polymeranteil verschlechtert bei Direktverpressungen die Gewichtseinheitlichkeit.
- Erhöhung der Tablettiergeschwindigkeit geht nicht mit Verschlechterung der Gewichtseinheitlichkeit einher.
- Pulververpreßte Komprimate sind härter und widerstandsfähiger als granulatverpreßte.
- Temperaturerhöhungen um bis zu 25 K treten in Abhängigkeit von Rezeptur, UpM und Preßkraft auf.

Diese Feststellungen gelten nur für ein bestimmtes PVAL-Produkt, nämlich die faserförmige vollverseifte Ausgangssubstanz (P). Ob nun gerade in den Fällen mit ungünstigem s_{rel} durch Einsatz anderer Produkte bessere Ergebnisse erzielt werden können, soll im folgenden untersucht werden.

6.6. Entwicklung eines gut tablettierbaren PVAL-Produktes

Nach den bisherigen Ergebnissen konnte zwar grundsätzlich die Verpressbarkeit von PVAL in hohen Konzentrationen aufgezeigt werden, es sollte aber dennoch versucht werden, die mitunter auftretenden stärkeren Gewichtsschwankungen zu verbessern.

Aufgrund der gewonnenen Erfahrungen blieb dazu nur die Möglichkeit, das Polymer selbst zu verändern.

Bekanntlich üben Form und Größe der Einzelpartikel eines Haufwerkes einen bedeutenden Einfluß auf das Fließverhalten und damit auf die Tablettierfähigkeit aus. Diesem Aspekt wurde durch die Bitte an den Hersteller Rechnung getragen, neben der Granulat (G)- und der fibrillären Pulver (P)-Ware auch eine weitere Pulverqualität gröberer Körnung herzustellen.
Diese Produkte sind in Kapitel 2 ausführlich beschrieben und mit "M" (= Mahlprodukte) gekennzeichnet; sie zeichnen sich durch eine geringere Korngröße und eine kristallartige Struktur aus.

Als Folge der im Vergleich zu den Pulverprodukten (P) günstigeren Fließeigenschaften (vgl. Kapitel 3) sollten bei der Verpressung der gemahlenen Proben grundsätzlich niedrigere Gewichtsschwankungen auftreten. Eine weitere Zielsetzung war die Klärung der Frage, ob durch Mahlprodukte mit unterschiedlichem Polymerisationsgrad und Hydrolysegrad die galenischen Kennzahlen beeinflußt werden.

6.6.1. Versuchsdurchführung

Analog zu den bisherigen Versuchen erfolgte die Verpressung auf einer FETTE P 2000, die mit CAS- und PDU-System ausgerüstet war.

Es konnte somit sowohl die relative Standardabweichung der Preßkraft als auch des Tablettengewichtes bestimmt und miteinander verglichen werden.

Die Drehzahl der Fill-o-matic-Einrichtung wurde in Vorversuchen optimiert und mit Kennzahl 8 (= 54 UpM) gefahren.

Die Zusammensetzung der Rezeptur wurde im Prinzip beibehalten, es konnte jedoch aufgrund der Kornstruktur auf Fließregulierungs- und Gleitmittelzusatz verzichtet werden; außerdem wurde Ascorbinsäure durch Procainhydrochlorid als Modellwirkstoff ersetzt.

FETTE P 2000 CAS / PDU Stempel Ø = 6 mm, drageegewölbt				Sollgewicht 100 mg
Rezeptur: PVAL (M)-Typen	13	4-98 (M)	:	Procain • HCl = 9 : 1
	14	4-88 (M)	:	Procain • HCl = 9 : 1
	15	26-88 (M)	:	Procain • HCl = 9 : 1
	16	28-99 (M)	:	Procain • HCl = 9 : 1

Tab. 27 Rezepturen für Preßversuche mit PVAL (M)-Typen

6.6.2. Einfluß auf die Tablettenkennzahlen insbesondere auf die Standardabweichung

Wie erwartet, resultierte bei den beschriebenen Preßversuchen mit den Rezepturen 13 - 16 gegenüber den fibrillären Produkten eine bessere Gewichtseinheitlichkeit der erhaltenen Preßlinge.

Dies ist auf die bessere Fließfähigkeit aufgrund der "glatten" kristallinen Struktur zurückzuführen und trifft für alle Mahlprodukte (M) - unabhängig vom Polymerisations- und Hydrolysegrad - zu. Interessant war zu erfahren, ob dabei das Abriebverhalten und die Bruchfestigkeit beibehalten werden oder sich u. U. verschlechterten.

In nachstehender Tabelle sind die jeweiligen Kennzahlen aufgelistet und man erkennt deutlich die Verschlechterung der Kennzahlen Bruchfestigkeit und Friabilität gegenüber den Werten in den Tabellen 23 bis 25.

Vers.-Nr. (6 mm Ø)	UpM	Preßkraft (kN)	s_{rel} (%) Gewicht	Preßkraft	Bruchfestigkeit (N)	Friabilität (%)
13a	40	5	1,58	5,9	2,5	24
b	40	8	1,39	6,5	2,5	6,5
c	40	12	0,97	4,4	2,5	4,0
14a	40	5	0,99	6,0	2,5	4,0
b	40	8	1,3	5,3	7,0	0,97
c	40	12	1,21	4,2	24,0	0
15a	40	5	0,73	5,4	2,0	50,0
b	40	8	1,04	5,3	2,0	8,0
c	40	12	0,9	4,3	0	8,0
16a	40	5	1,26	5,4	0	90,0
b	40	8	0,84	5,3	0	52,0
c	40	12	1,07	4,3	0	42,0

Tab. 28 Tablettenkennzahlen der aus (M)-Typen gewonnenen Komprimate

Die so gewonnenen Komprimate sind zwar hinsichtlich der Gewichtseinheitlichkeit den aus Pulver bzw. Granulat hergestellten Preßlingen überlegen, jedoch wegen ihrer schlechten physikalischen Stabilität in dieser Rezeptur für den pharmazeutischen Einsatz nicht akzeptabel*.

Aufgrund welcher Eigenschaften dieses Verhalten zu erklären ist, sollte insbesondere durch Gefügeuntersuchungen mittels der Rasterelektronenmikroskopie untersucht werden. Außerdem interessiert selbstverständlich das Freisetzungsverhalten dieser Komprimate im Gegensatz zu den bisherigen Rezepturen (Kapitel 7).

---

* Hier müßte in der bekannten Weise mit Zusätzen fibrillärer Produkte (insbesondere Cellulose) gearbeitet werden.

6.6.3. Verpressung einer Mischung von fibrillären und gemahlenen PVAL-Produkten

Nachdem die bisherigen Versuche bei den fibrillären Qualitäten (P) eine genügende, aber noch verbesserungswürdige Gleichmäßigkeit des Gewichtes bei sonst sehr günstigen Tablettenkennzahlen aufzeigten, konnte bei Verwendung der gemahlenen Typen (M) eindeutig eine Verbesserung der s_{rel}-Werte, allerdings verbunden mit einer Verschlechterung der Tablettenbruchfestigkeit und Friabilität, beobachtet werden.

Als konsequente Schlußfolgerung sollte nun eine Mischung aus fibrillären und gemahlenen Polyvinylalkoholen verpreßt werden, in der Erwartung, daß das entstehende Produkt durch die jeweiligen günstigen Eigenschaften der verwendeten Typen gekennzeichnet sei.

Versuchsdurchführung

Analog zur Verpressung der fibrillären Typen (vgl. Kap. 6.4.) wurden die Versuche auf der FETTE P 2000, ausgerüstet mit CAS- und PDU-System, durchgeführt.

FETTE P 2000 CAS / PDU Stempel Ø = 11 mm flach, ohne Facette			Sollgewicht 250 mg
Rezeptur	17	PVAL M 05/20 (P)	61 %
		28-99 gemahlen (M)	30 %
		Ascorbinsäure pulv. (P)	8 %
		Magnesiumstearat	1 %
	18	PVAL Fluka 72.000 (P)	61 %
		28-99 gemahlen (M)	30 %
		Ascorbinsäure pulv. (P)	8 %
		Magnesiumstearat	1 %

Tab. 29 Rezeptur für Preßversuche mit Mischungen aus PVAL (M)- und (P)-Typen

Es wurde bei der Ausarbeitung der Rezeptur gezielt etwa die doppelte Menge an fibrillären Typen eingesetzt, um damit die Stabilität des Komprimates hinsichtlich mechanischer Beanspruchung zu gewährleisten und andererseits durch den 30proz. Einsatz der kristallinen Qualitäten die Fließeigenschaften des Haufwerkes zu verbessern. Allerdings ließ bereits die Bestimmung der Pulverkennzahlen erkennen, daß sich die Werte durch den Zusatz von gemahlenen PVAL gegenüber den reinen Pulverprodukten nicht verbesserten.

	Rezeptur 17	Rezeptur 18
Schüttdichte (g/ml)	0,42	0,30
Schüttvolumen (ml/g)	2,4	3,3
Stampfdichte (g/ml)	0,64	0,4
Stampfvolumen (ml/g)	1,56	2,49
Hausnerfaktor HF	1,52	1,33
Böschungswinkel α (^{o})	66,5	64,5

Tab. 30 Pulverkennzahlen der PVAL-Mischung fibrillär (P) / gemahlen (M)

Die anschließende Verpressung mit einer Umdrehung des Matrizentisches von 40 UpM (= 103.000 Tabletten/h) zeigte deutlich das ungenügende Fließverhalten der Mischung. Im einzelnen resultierten aus der Verpressung folgende - in nachstehender Tabelle aufgeführten - Kennzahlen:

Rezeptur	UpM	Preßkraft (kN)	s_{rel} (%) Gewicht	Preßkraft	Friabilität (%)	Bruchfestigkeit (N)
17	40	12	4,9	33	0,5	55
17	40	20	5,0	20	0,3	80
18	40	12	7,7	33	0,4	60
18	40	20	4,3	12	0,3	100

Tab. 31 Tablettenkennzahlen der aus PVAL (M)/(P)-Mischungen hergestellten Formkörper

Diskussion

Vorliegender Versuch zeigt, daß zwar durch eine Mischung aus fibrillären (P) und gemahlenen (M) Polymeren die negativen Eigenschaften der Mahlprodukte, wie geringe Friabilität und niedrige Bruchfestigkeit der Komprimate, signifikant verbessert werden können, andererseits aber die erwartete Verbesserung von s_{rel} nicht erreicht wird.

Die für die Verpressung im Produktionsmaßstab notwendige Gewichtseinheitlichkeit muß somit durch die Begrenzung der Tourenzahl des Matrizentisches und die Einstellung der Fill-o-matic gewährleistet werden.

6.7. Zusammenfassende Betrachtung der bisherigen Ergebnisse über die Tablettierversuche

Stellt man nach diesen Untersuchungen die Frage nach der Eignung von Polyvinylalkohol als Tablettierhilfsstoff, so kann diese grundsätzlich bejaht werden. Die beschriebenen Versuche lassen erkennen, daß allerdings zur Tablettierung nicht alle angebotenen PVAL-Qualitäten gleichermaßen geeignet sind. Mit anderen Worten: Die morphologische Struktur der Polyvinylalkohole ist von entscheidender Bedeutung für die Formkörperbildung. Gemahlene (M)-Typen zeigen zwar eine sehr gute Gewichtseinheitlichkeit, allerdings ist die Bruchfestigkeit der resultierenden Komprimate zu gering; fibrilläre faserförmige (P)-Produkte sind hinsichtlich der relativen Standardabweichung ungünstiger zu beurteilen als die (M)-Typen, bedingen aber Tabletten mit hoher Bruchfestigkeit und geringer Friabilität.

Auch andere Voraussetzungen, wie z.B. Keimarmut, weitestgehende physiologische und chemische Indifferenz, thermisches Verhalten, Wasseraufnahmevermögen usw. sind gegeben.

Als nächster Punkt muß nun die Frage geklärt werden, inwieweit PVAL-Produkte als Hilfsmittel zur Gewinnung von Retard- bzw. Depotarzneiformen geeignet sind, denn nur dann ist der hochdosierte Einsatz von PVAL in Formkörpern zu vertreten.

7. IN-VITRO-UNTERSUCHUNGEN DER PVAL-KOMPRIMATE UNTER DEM ASPEKT DER PROTRAHIERTEN WIRKSTOFFFREIGABE

7.1. Einleitung

Eine verlängerte Wirkungsdauer von Arzneiformen kann durch Retard- und Depotarzneiformen erzielt werden. Allerdings werden in der Literatur beide Begriffe oft synonym gebraucht oder nicht scharf voneinander abgegrenzt, was durch folgende unterschiedliche Definition deutlich aufgezeigt wird.

So verwendet SPEISER (84,136,138) den Begriff Retard als Oberbegriff für Wirkungsverlängerung und unterteilt anschließend in Langzeit- und Depotpräparate. Im Unterschied zu den Langzeitpräparaten, deren verlängerte Wirkung durch Hemmung der Biotransformation und Verzögerung der Elimination erreicht wird (136), beruhen Depotpräparate auf dem Prinzip, durch geeignete galenische Maßnahmen den Arzneistoff daran zu hindern, zu schnell in die Blutbahn überzugehen (137).

Vergleicht man jetzt oben beschriebene Definitionen mit denen von LIST (81), so erfolgt eine andere Begriffsbestimmung: Retardpräparate sind meist p.o. Arzneizubereitungen, bei denen ausschließlich durch galenische Maßnahmen eine wirksame Konzentration im Blut rasch erreicht und über längere Zeit aufrechterhalten wird.

Als Langzeitpräparate werden Zubereitungen mit Arzneistoffen bezeichnet, die per se eine lange Halbwertszeit aufweisen oder entsprechend chemisch derivatisiert wurden (z.B. Sulfonamide, Phenothiazinderivate).

Depotarzneiformen sind parenteral zu applizierende Formen, bei denen durch chemische Maßnahmen und/oder besondere galenische Verarbeitung der Arzneistoff langsam und gleichmäßig resorbiert wird. Im Gegensatz zu den Retardformen fehlt in der Regel die Initialdosis und außerdem ist die Fixierung an eine bestimmte Region (z.B. Muskel) gebunden.

Typische Beispiele für Depotpräparate sind Depot-Insuline und Depot-Penicilline.

Hinsichtlich der die optimale Wirkstoffkonzentration aufrechterhaltenden Freigabe der Wirkstoffe ist bei den Retardpräparaten zwischen verzögerter (delayed release), gestaffelter (repeat action), hinhaltender (prolonged release) und gleichmäßig hinhaltender Freigabe (sustained release) zu unterscheiden (138).

Die Vorteile dieser Arzneiform sind in erster Linie in einer verbesserten Patienten-Compliance durch Vereinfachung der Medikation zu sehen, daneben ist beabsichtigt, konstante Wirkstoffkonzentrationen über einen längeren Zeitraum im Körper aufrechtzuerhalten und durch Konzentrationsschwankungen bedingte Nebenwirkungen zu vermindern.

Derartige Formulierungen sind - trotz der o.a. Vorteile - jedoch in folgenden Fällen nicht angebracht:

1. bei genau und niedrig zu dosierenden Wirkstoffen,
2. bei geringer Dosisbreite,
3. wenn die Halbwertszeit des Arzneistoffes per se lange (länger als ca. 10 Stunden) ist (137),
4. wenn der Arzneistoff nicht im gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird und
5. wenn die Einzeldosis so hoch ist, daß die p.o. Arzneiform zu groß wird.

7.2. Prinzipien protrahierter Wirkstofffreigabe

Die "galenischen Mittel" zur Verlängerung der Wirksamkeit lassich sich in zwei große Gruppen zusammenfassen (139):

1. Verfahren zur Verringerung der Lösungsgeschwindigkeit
   und
2. Verfahren zur Herabsetzung der Diffusionsgeschwindigkeit.

Die galenischen Maßnahmen zur Verringerung der Lösungsgeschwindigkeit sind dadurch gekennzeichnet, daß bestimmte physikalische Parameter des eingesetzten Arzneistoffes verändert werden:

- Erhöhung der Partikelgröße bzw. Herabsetzung der spez. Oberfläche
- Kristallmodifikation
- Beeinflussung durch Hilfsstoffe in Form von Adsorption, Ionenaustausch, Veränderung der Grenzflächenaktivität (84).

Eine Herabsetzung der Diffusionsgeschwindigkeit wird in erster Linie durch geeignete präparativ-technische Maßnahmen und besondere Arzneiformung erreicht. Dazu gehören:

- Aufbringung von Überzügen schwerlöslicher Kolloide als diffusionsinhibierende Maßnahme,
- Einbettung in verdauliche oder unverdauliche Hilfsstoffe, insbesondere bei niedrig dosierten Wirkstoffen,
- zusammengesetzte Arzneiformen bzw. Kombinationen.

Ziel der Arzneiform muß somit sein, die Wirkstofffreisetzung durch die Errichtung von Diffusionsbarrieren zu verzögern, damit diese zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Resorption wird (Abb. 55).

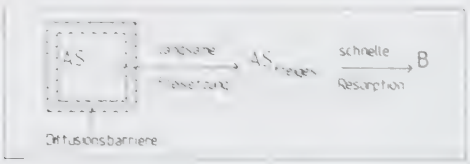


Abb. 55 Prinzip der verlängerten Wirkstofffreigabe durch Diffusionsbarriere (nach 137)

Bei der im Falle von Polyvinylalkohol als Hilfsstoff vorliegenden Hydrokolloid-Xerogel-Einbettung quillt der Hilfsstoff bei

Wasserzutritt und läßt dadurch einen Gelpfropf entstehen, aus dem der Arzneistoff langsam herausdiffundiert (102,97). Der Gelbildner selbst geht dabei praktisch nicht in Lösung.

Umfangreiche Untersuchungen über die Verwendung von Hydrokolloidsubstanzen in Form von Alginaten wurden von KLAUDIANOS beschrieben (140-143). Galaktomannan als Retard- bzw. Depothilfsstoff wurde von NÖRNBERG und RETTIG (102) sowie von BLEIMÜLLER (97) und PRÖTTING (101) eingesetzt.

7.3. Zielsetzung

Nachdem durch zahlreiche Versuche die Möglichkeit der Verpressung von PVAL auf den heute in der Industrie üblichen Tablettiermaschinen aufgezeigt wurde, sollte im Rahmen weiterer Überlegungen das biopharmazeutisch relevante Auflösungsverhalten der so gewonnenen Komprimate untersucht werden.

Ziel dieser Arbeiten sollte sein, Komprimate mit folgenden Eigenschaften zu gewinnen:

1. protrahierte Wirkstofffreigabe.
2. Freisetzung des Arzneistoffes aus dem "Depot" nach maximal 7 bis 8 Stunden.
3. Weitgehend pH-Wert-unabhängige Freisetzung.
4. Größtmögliche Sicherheit für den Patienten, auch bei nicht vorschriftsgemäßer Anwendung des Präparates. Diese Sicherheit sollte auch gegeben sein, wenn z.B. eine Teilung von Tabletten vorgenommen wird.

Daneben mußte auch untersucht werden, ob mit PVAL als Hilfsstoff gewonnene Komprimate auch für andere therapeutische Anwendungen, bei denen eine Depotwirkung erwünscht ist - z.B. subcutane oder intrakorporale Applikation -, geeignet sein könnten.

Um diese Anforderungen erfüllen zu können, war es deshalb notwendig, durch systematische in vitro-Freisetzungsversuche folgende Fragen zu klären:

1. Welche Polymertypen sind am besten zur Herstellung von Formkörpern mit protrahierter Wirkstofffreigabe geeignet?
2. Welche Konzentrationen sind bei gegebenem Modellwirkstoff im Hinblick auf die gewünschte Freisetzungskinetik geeignet?
3. Bietet die Verwendung eines Gemisches verschiedener PVAL-Typen Vorteile gegenüber der Monosubstanz?
4. Welche verfahrenstechnischen Maßnahmen sind zur Einarbeitung der Wirkstoffe am besten geeignet?
5. Wird die Wirkstofffreigabe aus dem "Depot" durch Faktoren, die bei der Tablettierung eine Rolle spielen, beeinflußt? (z.B. Form und Größe der Werkzeuge, Preßkraft).
6. Bestimmung der Freisetzungskinetik.

Zu diesem Zweck wurden alle in Kapitel 6 beschriebenen Komprimate mit den Modellwirkstoffen Ascorbinsäure und Procainhydrochlorid einer in-vitro-Freisetzung unterzogen, um sowohl Auswirkungen der unterschiedlichen Herstellungstechnologie als auch der Rezepturen auf das Liberationsverhalten aufzeigen zu können.

7.4. Methode

In-vitro-Freisetzungsprüfungen erfolgten konduktometrisch in Anlehnung an die von NÜRNBERG (102) beschriebene Weise, die auch von BLEIMÜLLER (97) bei Galaktomannan-Retard-Tabletten erfolgreich eingesetzt wurde.

Zu diesem Zweck wurden jeweils 5 Tabletten einer Charge bei 310 K (37 °C) in 800 ml destilliertem Wasser inkubiert. Die Untersuchungen wurden unter Verwendung des offizinellen Tablettenzerfalltesters ERWEKA ZT 3, bei dem jedoch ein Röhrchen des Korbes einen durchbohrten Siebboden zur Aufnahme der Elektrode hatte, durchgeführt. Bei den mit Stempeldurchmesser von 2,38 mm gewonnenen kleinen Komprimaten erfolgte die Prüfung derart, daß ca. 1 g Tabletten in ein Körbchen gegeben wurde und die Ausführung analog erfolgte.
Das Einbringen der Leitfähigkeitsmeßelektrode WTW, LTA 100, erfolgte derart, daß sie ihre Lage während der Auf- und Abbewegungen des Korbes nicht verändern konnte und vollständig im Inkubationsmedium eingetaucht war: Eine Aufzeichnung der Meßwerte erfolgte kontinuierlich über einen SERVOGOR-Schreiber. Um eine unter Umständen vorhandene Grundleitfähigkeit der wirkstofffreien Komprimate berücksichtigen zu können, wurde diese bestimmt (< 5 µS) und von den aufgezeichneten Werten abgezogen, so daß daraus die durch den Wirkstoff bedingte Leitfähigkeit resultierte. Zur Ermittlung der Endleitfähigkeit der Komprimate, d.h. der Leitfähigkeit bei vollständiger Freisetzung der Arzneistoffe, wurden die Tabletten gemörsert und in der entsprechenden Menge Inkubationsmedium in Lösung gebracht.
Die aus den Schreiberaufzeichnungen gewonnenen Daten wurden in einen Laborrechner (DIGITAL Minc 11) eingegeben und auf ihre Kinetik hin untersucht.

7.5. Bestimmung der Freisetzungskinetik

Im Rahmen der Freisetzungsprüfungen wurde versucht, die Kinetik zu beschreiben und wenn möglich, nach einer der bekannten Gesetzmäßigkeiten einzuordnen.
Eine Freisetzung 0. Ordnung, wie sie für Therapeutische Systeme erwünscht ist, konnte dabei von vorneherein ausgeschlossen werden, da die Bedingung einer konstanten Menge liberierten Arznei-

stoffes pro Zeiteinheit nicht gegeben war.
Es wurden deshalb die gemessenen Freisetzungsraten auf eine Geschwindigkeitsgleichung 1. Ordnung sowie auf das Quadratwurzelgesetz hin untersucht.

7.5.1. Mathematische Grundlagen

Häufig gehorchen in vitro-Freisetzungen der Reaktion 1. Ordnung. Die Geschwindigkeitsgleichung erster Ordnung für die Abnahme des Wirkstoffgehaltes pro Zeiteinheit (dA/dt) in der Tablette lautet:

$$v = \frac{dA}{dt} = k \cdot A \qquad \text{(Gl. 6)}$$

Aus der Integration von (6) innerhalb der Grenzen t = 0, A = A_0 und t = t, A = A_t folgt:

$$A_t = A_0 \cdot e^{-kt} \qquad \text{(Gl. 7)}$$

Für den in Lösung gelangten Wirkstoff gilt dann:

$$A_t = A_0 - A_0\, e^{-kt} \qquad \text{(Gl. 8)}$$

$$A_t = A_0 \cdot (1 - e^{-kt}) \qquad \text{(Gl. 9)}$$

Für die Halbwertszeit t 50 % gilt:

$$A_{t\ 50\ \%} = 0{,}5 \cdot A_0 \qquad \text{(Gl. 10)}$$

eingesetzt in (9) ergibt sich:

$$0{,}5 \cdot A_0 = (1 - e^{-k \cdot t_{50\,\%}}) \qquad \text{(Gl. 11)}$$

gekürzt, umgeformt und nach $t_{50\,\%}$ aufgelöst, folgt:

$$t_{50\,\%} = \ln 2/k \qquad \text{(Gl. 12)}$$

bzw.

$$K = \ln 2/t_{50} \qquad \text{(Gl. 13)}$$

Die Halbwertszeit $t_{50\,\%}$ ist somit unabhängig von der Konzentration des Reaktanden und nur von der Geschwindigkeitskonstanten k abhängig, die ihrerseits bei bekanntem t 50 % leicht bestimmt werden kann.

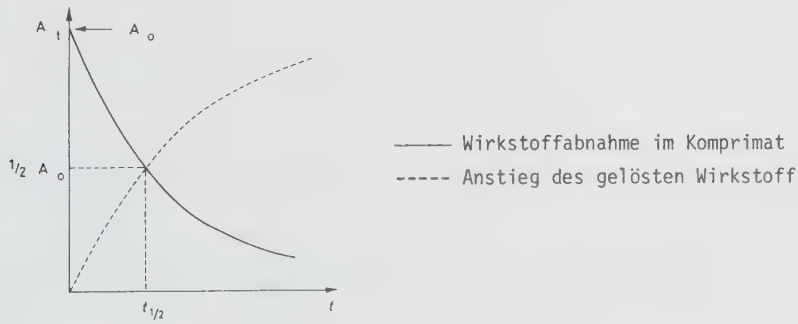


Abb. 56 Reaktionsverlauf 1. Ordnung

Daneben wird u.a. für die Freisetzung aus Matrixtabletten und Suspensionssalben die Freisetzung nach dem Quadratwurzelgesetz diskutiert (144-157).

Unter der Voraussetzung, daß

1. ein quasi steady state existiert
2. die Wirkstoffteilchen klein im Verhältnis zur Diffusionsstrecke sind und
3. unter sink conditions im umgebenden Medium gearbeitet wird,

kann die Freisetzung nach dem erwähnten Quadratwurzelgesetz beschrieben werden.
Die Änderung der freigesetzten Arzneistoffmenge dA pro Zeiteinheit, in Abhängigkeit von der Schichtdicke der Auflösungszone dh ist:

$$dA = A_0 \cdot dh - \frac{C_s}{2} \cdot dh \qquad \text{(Gl. 14)}$$

Entsprechend dem 1. Fickschen Gesetz (158) gilt:

$$dA = \frac{D_s \cdot C_s}{h} dt \qquad \text{(Gl. 15)}$$

(14) und (15) integriert, nach h aufgelöst, führt zu:

$$h = \sqrt{\frac{2\, D_s \cdot C_s \cdot t}{A_0 - \frac{C_s}{2}}} \qquad \text{(Gl. 16)}$$

Eingesetzt in die integrierte Form von Gleichung (14) erhält man:

$$A_t = \sqrt{C_s \cdot D_x \quad (2A_0 - C_s) \cdot t} \qquad \text{(Gl. 17)}$$

Falls für die Konzentration des Arzneistoffes in der Matrix gilt: A >> C kann (17) vereinfacht werden:

$$A_t = \sqrt{2A_0 \cdot C_s \cdot D_s \cdot t} \qquad \text{(Gl. 18)}$$

In anderen Worten: die freigesetzte Menge an Arzneistoff ist eine lineare Funktion der Quadratwurzel der Zeit.

Faßt man nun die Größen A_0, C_s und D_s, die in einer bestimmten Arzneiform konstante Werte besitzen, zu einer neuen Konstanten k' zusammen, so vereinfacht sich Gleichung (18) zu:

$$A_t = k' \cdot \sqrt{t} \qquad \text{(Gl. 19)}$$

Werden bei der Arzneiformkörperherstellung zwischen den unterschiedlichen Chargen die Parameter A_0, C_s und D_s (d.h. eingesetzte Konzentration, gleicher Wirkstoff, Diffusionsstrecke) konstant gehalten, kann der Einfluß der PVAL-Konzentration auf das Freisetzungsverhalten als Änderung von k' erfaßt werden.

D_2	= Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes im Vehikel
C_s	= Sättigungskonzentration des AS in der Matrix
A_t	= Freigesetzte Menge Arzneistoff zum Zeitpunkt t
A_0	= Anfangskonzentration zum Zeitpunkt t = 0
t	= Zeit
k	= Freisetzungskonstante
k'	= Freisetzungskonstante (zusammengefaßt)
v	= Freisetzungsgeschwindigkeit

7.5.2. Rechnerische Auswertung

Eine seit langer Zeit bekannte und in der Literatur ausführlich beschriebene Methode zur Bestimmung der Reaktionsordnung stellt die graphische Auswertung dar (159-160).
Neuere Arbeiten bedienen sich aber hauptsächlich der Regressionsanalyse zur Parameterbestimmung (161), insbesondere der linearen Regression auf Basis der integrierten Geschwindigkeitsgleichung (vgl. Gleichung 9) bzw. der nichtlinearen Regression der Geschwindigkeitsgleichungen mittels NONLIN (189).

Ziel beider Verfahren ist, durch Variation eines unbekannten Parameters, hier der Freisetzungskonstanten k', die Varianz um die Regression zu minimieren.

Zur Bestimmung der Kinetik wurden sowohl lineare und nichtlineare Regressionsanalysen, als auch eine graphische Methode eingesetzt.

Graphische Bestimmung:

Aus den nach 7.4. ermittelten in vitro-Freisetzungsdaten konnte die Halbwertszeit $t_{50\%}$ der Wirkstoffliberation graphisch bestimmt werden.
Anschließend wurde über ein Rechnerprogramm aus der Halbwertszeit nach Gl. 13 die Geschwindigkeitskonstante k für einen angenommenen Reaktionsverlauf nach 1. Ordnung errechnet und die daraus resultierende Freisetzung (Gl. 9) in ein Koordinatenkreuz gezeichnet. Werden nun in das gleiche Koordinatenkreuz die bei der Freisetzung ermittelten Werte eingetragen und ergibt sich eine Übereinstimmung mit den aus der Halbwertszeit errechneten Daten, sollte dies auf einen Verlauf der Wirkstofffreisetzung nach einer Kinetik 1. Ordnung deuten.

In den meisten Fällen konnte jedoch keine derartige Übereinstimmung festgestellt werden (s. Abbildung 57).

Abbildung 57 verdeutlicht die graphische Bestimmung der Reaktionsordnung.

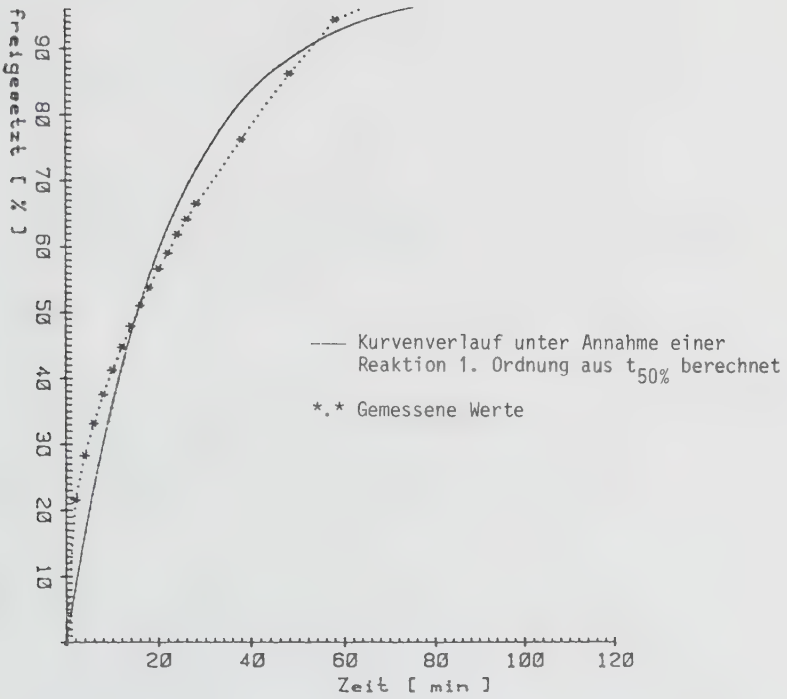


Abb. 57 Ascorbinsäure-PVAL (50 %) Tabletten (Versuch 2b) Freisetzungsverlauf nach gemessenen und für angenommene Reaktion 1. Ordnung berechnete Werte

Im Vergleich zu der vom Rechner erstellten Kurve zeigt nämlich das gemessene Freisetzungsprofil am Anfang einen steileren Anstieg als diese, geht dann in einen Bereich geringerer Steigung über, um schließlich den Endwert einzunehmen.

Dieser Kurvenverlauf ist nach (137) typisch für eine Matrixfreisetzung nach dem Quadratwurzelgesetz, wie sie vergleichend in folgender Abbildung dargestellt ist.

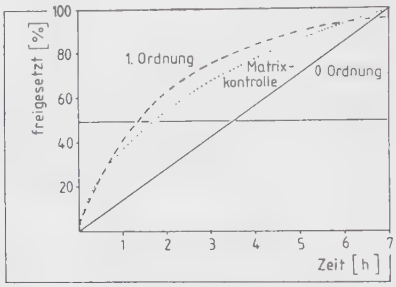


Abb. 58 Unterschiedliche Freisetzungsverläufe (nach (137)) bei linearer Darstellung

Rechnerische Methoden:

Um nun den Beweis für das Vorliegen einer Freisetzungskinetik nach der 1. Ordnung oder dem Quadratwurzelgesetz rechnerisch erbringen zu können, wurde zunächst über die nichtlineare Regression versucht, durch Parametervariation (Erklärung siehe Anhang, Kapitel 10.2) evtl. das Vorliegen einer Kinetik nach 1. Ordnung feststellen zu können. Mit dieser Methode konnte dies nicht mit hinreichender Sicherheit bewiesen werden; graphische und rechnerische Methode führten also zum gleichen Ergebnis.
Anschließend wurde die Liberation nach dem Quadratwurzelgesetz untersucht. Dazu erfolgte die Auftragung der Daten gegen die Wurzel der Zeit (vgl. Gleichung 19), wobei im Bereich von 10 % bis ca. 90 % ein linearer Anstieg zu erkennen war (Abb. 59). Diese zunächst graphische Methode wurde mittels linearer Regression verfeinert, und aus den gemessenen Daten eine Regressionsanalyse nach dem Quadratwurzelgesetz durchgeführt.
In den meisten Fällen konnten nach dieser Methode lineare Funktionen mit einer Wahrscheinlichkeit > 99 % nachgewiesen, und die

Funktionsparameter der Regressionsgeraden ermittelt werden (Erklärung siehe Anhang, Kapitel 10.3.).

Regressionsgeradengleichung:	$A_t = k \cdot t + C$	(Gl.20)
Quadratwurzelgesetz (vereinfacht)	$: A_t = k' \cdot \sqrt{t}$	(Gl.21)

k = Regressionskoeffizient ≙ Freisetzungskonstanten k' ≙ Steigung der Geraden
C = Y-Abschnitt

Es war somit der Beweis für eine Freisetzung des Wirkstoffes aus dem "Depot" nach dem Quadratwurzelgesetz erbracht worden und die Möglichkeit gegeben, für die verschiedenen Chargen die Freisetzungskonstanten (k') zu bestimmen, die eine vergleichende Beurteilung der unterschiedlichen Chargen ermöglichten.

Abbildung 59 zeigt die angewandte kombinierte graphisch-rechnerische Methode für das Freisetzungsverhalten der in Abbildung 58 beschriebenen Komprimate.

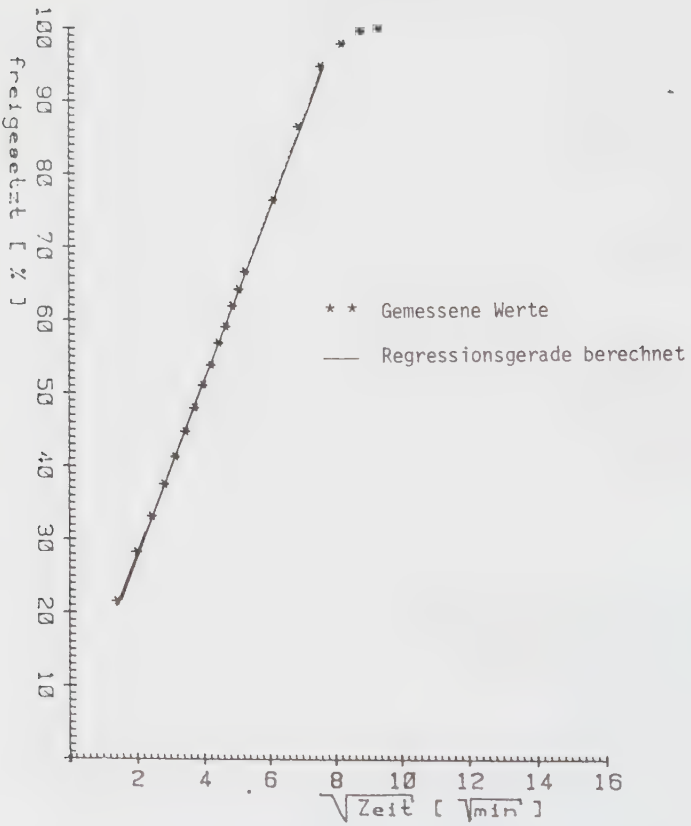


Abb. 59 Ascorbinsäure-PVAL (50 %) Tabletten (Versuch 2b) Freisetzungsverlauf bei Auftragung gegen die Wurzel der Zeit

Es ist deutlich zu erkennen, daß die Meßwerte im Bereich von 20 - 95 % der freigesetzten Menge Arzneistoff auf der Regressionsgeraden liegen und damit dem Quadratwurzelgesetz gehorchen (Irrtumswahrscheinlichkeit < 1 %).

7.6. Ergebnisse der In-vitro-Freisetzungsprüfungen

Nachdem die Freisetzungskinetik als eine Reaktion nach dem Quadratwurzelgesetz erkannt wurde, sollte jetzt das Liberationsverhalten der einzelnen Rezepturen im Hinblick auf die Retardwirkung untersucht werden.

Um das Freisetzungsverhalten aller Chargen übersichtlich darstellen zu können, werden in folgenden Tabellen die errechneten Werte der Freisetzungskonstanten k' sowie die $t_{50\%}$ und $t_{90\%}$-Daten aufgelistet, da diese häufig und zweckmäßig zur Charakterisierung von Zubereitungen mit verzögerter Arzneistofffreisetzung Verwendung finden.

	PVAL-Gehalt (%)		$t_{50\%}$ (min)	$t_{90\%}$ (min)	k' ($mg/min^{-1/2}$)	Preßkraft (kN)	spez. Preßdruck	UpM
1a	Pulver	10	3,7	16,6	18,6	15		30
1b		10	4,7	20,1	17,3	30		30
1c		10	3,6	19,5	15,9	30		50
2a	Pulver	50	14,6	63,6	9,6	10	105 MPa	30
2b		50	15,1	53	8,9	15	158 MPa	30
2c		50	23,9	110,1	7,7	30	316 MPa	30
2d		50	28,2	139,6	6,15	10		50
2e		50	28,5	141,6	6,1	15		50
2f		50	30,3	151,5	5,9	30		50
2g		50	37,6	179,9	5,5	10		75
2h		50	34,3	184,4	5,2	30		75
3a	Pulver	90	163,7	720,2	2,85	10		30
3b		90	243,5	923,4	2,7	15		30
3c		90	345,7	1187,3	2,5	30		30
3d		90	289	1020	2,7	15		50
3e		90	331,3	1219,7	2,4	50		50
4a	Granulat	10	10,3	41	12,5	10		30
4b		10	6,8	35,2	12,1	15		30
4c		10	49	404	9,6	30		30
4d		10	6,9	40,3	10,7	10		50
4e		10	7,5	46,4	9,8	15		50
4f		10	4,3	47,4	8,3	30		50
4g		10	4,3	37,5	9,8	10		75
5a	Granulat	50	11,4	40,8	11,1	10		30
5b		50	13,3	46,6	12,55	15		30
5c		50	13,6	53	13,3	30		30
5d		50	9	32,3	15,0	10		50
5e		50	12,7	45,5	12,6	15		50
5f		50	14,1	52,1	11,5	30		50
6a	Granulat	90	116	463,8	3,7	10		30
6b		90	147,8	653,8	3,0	15		30
6c		90	180,3	791,9	2,7	30		30
6d		90	158,1	608,2	3,3	30		50

Tab. 32 Freisetzungsdaten von Komprimaten Ø = 11 mm mit fibrillärem (P) PVAL unterschiedlicher Konzentration und Preßparameter. Der Ascorbinsäuregehalt beträgt in allen Präparaten 8 %.

lfd. Nr.	PVAL-Gehalt (%)		$t_{50\%}$ (min)	$t_{90\%}$ (min)	k' ($mg/min^{-1/2}$)	Preßkraft (kN)	spez. Preßdruck	UpM
7a	Pulverpressung	10	3,0	7,0	44,6	5	187 MPa	30
7b		10	3,0	9,5	34,0	12	450 MPa	30
7c		10	3,0	8,0	37,2	5		50
7d		10	3,2	9,8	33,0	12		50
8a	Pulver	50	6,0	18,5	20,3	5		30
8b		50	6,0	29,2	15,8	12		30
8c		50	7,0	29,3	15,6	15		30
8d		50	7,0	29,9	15,5	5		50
8e		50	12,0	40,0	14,0	12		50
8f		50	12,0	40,0	14,0	15		50
9a	Pulver	90	9,0	50,0	11,5	5		30
9b		90	13,5	58,0	11,1	5		50
9c		90	13,6	59,0	11,0	5		70
10a	Granulatpressung	10	5,0	15,2	19,2	5		30
10b		10	5,0	17,7	18,7	12		30
10c		10	5,0	15,0	18,65	5		50
10d		10	7,0	22,0	14,85	12		50
10e		10	7,0	23,0	17,3	5		75
10f		10	7,0	27,0	15,0	12		75
11a	Granulat	50	6,5	24,0	15,0	5		50
11b		50	7,5	24,0	17,4	12		50
12a	Granulat	90	21,0	70,0	11,4	5		50
12b		90	30,0	90,0	9,6	12		50

Tab. 33 Freisetzungsdaten von Komprimaten Ø = 2,38 mm mit fibrillärem (P) PVAL unterschiedlicher Konzentration und Preßparameter. Der Ascorbinsäuregehalt beträgt in allen Präparaten 8 %.

lfd. Nr.		PVAL-Gehalt (%)	$t_{50\%}$ (min)	$t_{90\%}$ (min)	k' (mg/min$^{-1/2}$)	spez. Preßdruck	Preßkraft (kN)	UpM
13a		90	2,2				5	40
13b	4-98 (M)	90	5,5	10,2	35,5		8	40
13c		90	7,9	16,0	28,3		12	40
14a		90	17,8	40,0	17,2	52,6	5	40
14b	4-88 (M)	90	18,6	40,0	16,2	84,2	8	40
14c		90	21,0	49,0	15,0	126,0 MPa	12	40
15a		90	46,8	121,0	9,0		5	40
15b	26-88 (M)	90	45,0	120,0	9,0		8	40
15c		90	45,0	120,0	9,1		12	40
16a		90	4,8	10,5	35,9		5	40
16b	28-99 (M)	90	8,5	17,2	26,1		8	40
16c		90	11,0	17,5	24,5		12	40
16d	M05/20(P)	90	41,5	190,0	5,8		2	40
17a	P:M=2:1	91	19,9	110,0	6,7		12	40
17b	P:M=2:1	91	15,0	119,0	5,6		20	40
18a	P:M=2:1	91	19,0	100,0	7,0		12	40
18b	P:M=2:1	91	15,0	97,0	7,1		20	40

Tab. 34 Freisetzungsraten von Komprimaten Ø = 11 mm mit konstantem Anteil an gemahlenem (M) bzw. Mischungen aus fibrillärem (P) und gemahlenem (M) PVAL unter Variation der Preßkraft. Ascorbinsäuregehalt in allen Präparaten 8 %

7.7. Diskussion der gewonnenen Ergebnisse

Im Rahmen der Freisetzungsprüfungen konnten Halbwertszeiten $t_{50\%}$ zwischen 2 und maximal 345 Minuten ermittelt werden. Einflußgrößen für die Schwankungen sind:

- Komprimatgröße
- PVAL-Gehalt
- Pulver- oder Granulatverpressung
- Preßkraft
- morphologische Struktur
- rel. Molmasse und Hydrolysegrad.

Somit eröffnet sich für den Galeniker die Möglichkeit,mittels PVAL Arzneiformen für unterschiedliche Applikationsorte mit unterschiedlicher Freisetzungsrate herzustellen. Dabei ist für eine perorale Retardform bei einer Freisetzung nach dem Quadratwurzelgesetz eine Halbwertszeit von maximal 1,5 Stunden sinnvoll (137), der Rest sollte innerhalb 8 Stunden freigegeben werden (190).

Es mußte nun untersucht werden, durch welche Parameter die Freisetzungskinetik aus einer Arzneiform mit PVAL als Hilfsstoff beeinflußt werden kann.

7.7.1. Einfluß des PVAL-Typs

Die Verwendung von vier verschiedenen Typen - jeweils zwei niedrig bzw. höhermolekulare teilverseifte und vollverseifte Produkte - gemahlenen (M) Polyvinylalkohols und eines vollverseiften faserartigen Typs (P) führte zu folgenden Freisetzungsverläufen:

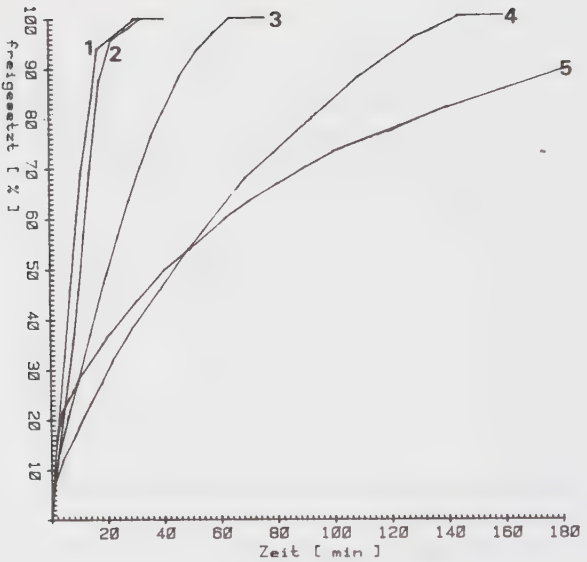


Abb. 60 Einfluß des PVAL-Typs auf die Freisetzung

1 = 4-98 (M) 12 kN (Versuch 13c, Seite 138)
2 = 4-88 (M) 12 kN (Versuch 14c, Seite 138)
3 = 28-99 (M) 12 kN (Versuch 15c, Seite 138)
4 = 26-88 (M) 12 kN (Versuch 16c, Seite 138)
5 = M05/20 (P) 2 kN (Versuch 16d, Seite 138)

In Gegenwart nieder- und höhermolekularer (1 und 3) vollverseifter (M)-Typen wird der Wirkstoff innerhalb kürzester Zeit freigegeben. Bei dem teilhydrolysierten höhermolekularem Produkt 4 wurde eine Verzögerung der Freisetzung - wenngleich zu gering - festgestellt.
Im Vergleich dazu konnten bei Einsatz eines fibrillären (P) vollverseiften PVAL (5) (M 05/20, Versuch 16d) selbst bei geringerer Preßkraft (2 kN) günstigere Ergebnisse erzielt werden.

Ursache für dieses nicht zu erwartende Verhalten muß demnach sowohl der unterschiedliche Polymerisationsgrad der verwendeten PVALe, vor allem aber deren differierende morphologische Struktur sein, auf die in Kapitel 8 näher eingegangen wird (vgl. Kap. 2.4.).

7.7.1.1. Einfluß der relativen Molmasse und des Verseifungsgrades

Bereits U. MEYER (163) berichtete über unterschiedliches Verhalten von PVAL in Wasser: niedrigviskose teilverseifte Typen quellen zunächst, lösen sich aber völlig auf, wobei die Auflösungszeit mit zunehmendem Molekulargewicht ansteigt. Vollhydrolysierte PVAL unterscheiden sich grundsätzlich, da sie nur quellen, sich aber nicht auflösen. Diese Tatsache darf aber nicht zu der Annahme führen, daß damit stets ein Retardeffekt verbunden sein muß, wie aus Abbildung 60, Kurve 1, hervorgeht. Nur unter der Voraussetzung, daß diese Produkte eine fibrilläre Struktur besitzen - im Gegensatz zu Mahlprodukten (M) - ist eine Freisetzungsverzögerung festzustellen. Vollverseifte fibrilläre Polyvinylalkohole (P) stellen somit die günstigeren Hilfsstoffe für Retard- und Depotformen dar.

Es wurde somit nachgewiesen, daß die morphologische Struktur der verwendeten Proben ein wesentliches Kriterium für die Quellung und das Liberationsvermögen darstellt.

7.7.1.2. Einfluß der physikalisch-morphologischen Struktur

Vergleicht man die Liberationshalbwertszeiten einer Rezeptur mit gemahlenem PVAL (M) (Vers. 13a, 4-98) (Tab. 34, S. 138)mit der eines fibrillären Typs (P) (Vers. 16d, M 05/20), so konnte durch die Änderung der Struktur trotz Erniedrigung der Preßkraft von 12 auf 2 kN die Halbwertszeit $t_{50\%}$ von 2 Minuten auf 41,5 Minuten verlängert werden. Als weitere Ursache für dieses Verhalten ist eine unterschiedlich ausgeprägte Gelbildungstendenz der Produkte, die bei gemahlenen Typen (M) nur sehr gering vorhanden ist, anzusehen.

Die Gelbildungstendenz und das Quellungsvermögen eines Polymeren wird u.a. durch die Wasseraufnahme und die Haftpunktbildung beeinflußt.

Kristalline, gemahlene PVAL (M) sind bei Zusatz von Wasser nicht befähigt im gleichen Umfang wie die faserartigen (P)-Produkte zu verkleistern und Haftpunkte zu bilden. Interessanterweise kann auch bei gelöstem kristallartigem (M) PVAL nur eine geringere Klebewirkung erreicht werden, als dies mit gelösten fibrillären Typen möglich wäre (66).

Voraussetzung für ein potentes Retardhilfsmittel ist demnach eine hohe Gelbildungstendenz und eine geringe Quellungsgeschwindigkeit bzw. Wasseraufnahme pro Zeit.
Es wurden deshalb die Tablettier- und Freisetzungsprüfungen im wesentlichen mit vollverseiften, fibrillären Polyvinylalkoholsorten (P) ausgeführt: Zum Einsatz kamen dazu die chemisch vergleichbaren und in den pulvertechnologischen Kennzahlen übereinstimmenden Produkte von FLUKA und WACKER (Fluka 22.000 und Polyviol M 05/20).

7.7.2. Einfluß des Polyvinylalkoholanteils in der Rezeptur

Zahlreiche Veröffentlichungen (97,101,140) konnten bei verschiedenen Hydrokolloiden eine Abhängigkeit der Freisetzungsdauer von der Zusammensetzung der Rezeptur beschreiben. Für PVAL lagen allerdings unseres Wissens keine systematischen Untersuchungen zur Klärung dieser Frage vor. Eigene Untersuchungen ergaben, daß ein höherer Polymeranteil bei allen untersuchten Typen auch eine bessere Retardierung ermöglicht. Bei sonst gleichen Parametern bedingt z.B. bei mit fibrillärem PVAL-Pulver (P) hergestellten Tabletten eine Erhöhung des PVAL-Anteils von 10 % auf 90 % eine Verlangsamung der Halbwertszeit von knapp 5 Minuten auf 345 Minuten bzw. eine Erniedrigung der Freisetzungskonstante k' von 17,3 auf 2,5 (mg/$\sqrt{\text{min}}$).
Analoge Ergebnisse finden sich auch bei granulatverpressten Formkörpern (lfd. Nr. 4-6, Tab. 32, S.136), was sowohl für Komprimate mit Durchmesser n von 11,0 mm als auch 2,38 mm gilt.

Zur besseren Übersicht sind in folgenden Abbildungen die Freisetzungsverläufe graphisch dargestellt, wobei interessant ist, daß bei den Granulatrezepturen die Abhängigkeit der Konstanten k' vom PVAL-Gehalt weniger stark ausgeprägt ist als bei den pulververpressten Komprimaten.

Die Erklärung für das Verhalten ist, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit von der Porosität des Formkörpers beeinflußt wird; faserförmige PVAL (P) führen bei der Verpressung zu relativ formschlüssigen Komprimaten (vgl. S.107), wobei zu berücksichtigen ist, daß im Falle einer Einlagerung von wasserlöslichen indifferenten Füllstoffen (Lactose) die Porosität erhöht wird und dann das Inkubationsmedium leichter in den Formling eindringen läßt. Wird nun durch die entsprechende Rezeptur der Anteil an Füllstoff gesenkt und der des Polymeren erhöht, muß dies zwangsweise eine günstige Auswirkung auf die Freisetzungsinhibition haben (165,166).

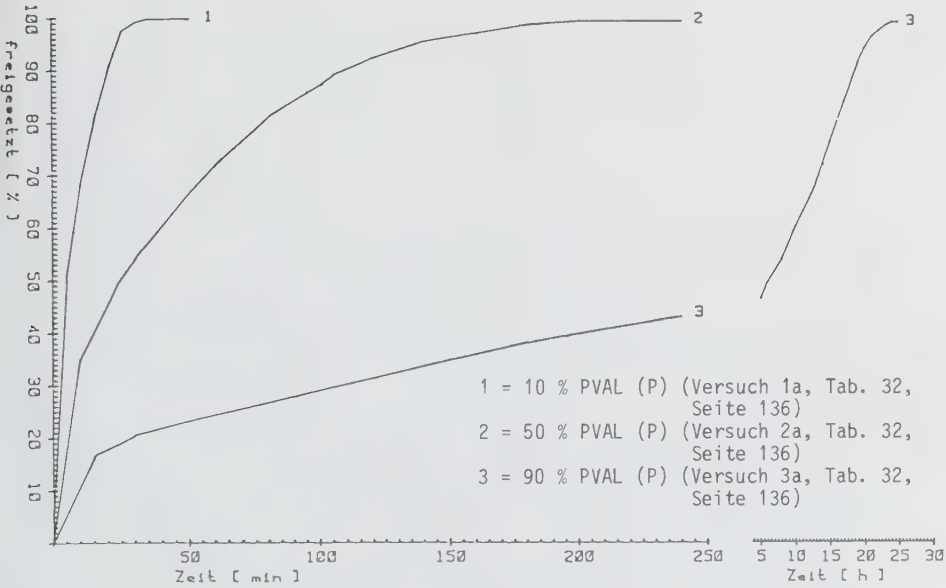
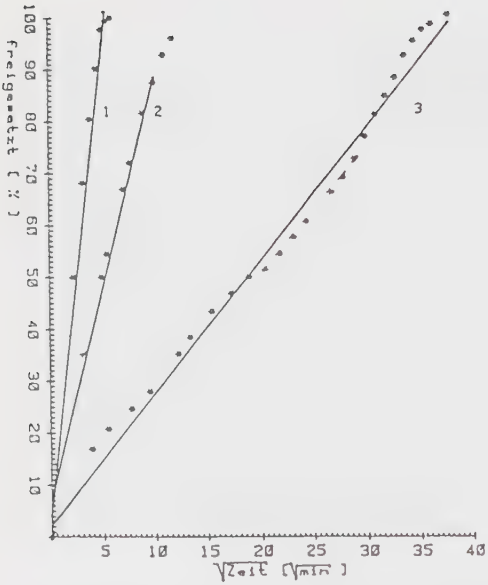


Abb. 61 Freisetzungsverhalten in Abhängigkeit von der PVAL-(P)-Konzentration (linear aufgetragen) bei Pulververpressung



1 = 10 % PVAL (P) (Versuch 1a, Tab. 32, S. 136)

2 = 50 % PVAL (P) (Versuch 2a, Tab. 32, S. 136)

3 = 90 % PVAL (P) (Versuch 3a, Tab. 32, S. 136)

Abb. 62 Freisetzungsverhalten in Abhängigkeit von der PVAL-(P)-Konzentration (nach Quadratwurzelgesetz aufgetragen) bei Pulververpressung

7.7.3. Verfahrenstechnologische Einflüsse

Im Hinblick auf eine Beschreibung der Arzneistoffliberation wurden sowohl Direktverpressungen als auch Granulatverpressungen durchgeführt.

Aus Granulaten hergestellte Komprimate weisen in etwa gleiche Porosität wie pulververpresste Formkörper auf. Allerdings zeigen die mit faserförmigem PVAL-Pulver (P) verpressten Tabletten eine günstigere Quellungstendenz und Gelbildung als die entsprechenden granulatverpressten Komprimate. Während pulververpresste Tabletten im Verlaufe der Inkubation nicht zerfallen, findet bei granulatverpressten ein Zerfall in einzelne Granulatkörner

statt, was aufgrund der Oberflächenvergrößerung eine Beschleunigung der Freisetzung bewirkt.
Grundsätzlich muß festgestellt werden, daß bei jeweils entsprechenden Rezepturen und Preßparametern mit Granulaten nur eine etwa halb so lange Retardierung als bei den Pulverrezepturen erreicht werden kann. Diese Feststellung war sehr interessant, weil somit außer dem PVAL-Anteil noch eine Möglichkeit zur Variation der Freisetzungsgeschwindigkeit bestand und damit auch verschiedene Arzneiformen mit unterschiedlichster Kinetik zugänglich sind.

Wenngleich für ein perorales Retardpräparat eine Freisetzungshalbwertszeit von etwas mehr als 5 Stunden sinnlos ist, da die für die Resorption relevante Magen-Darm-Passagezeit nur etwa 7 Stunden beträgt, so wäre es aber durchaus möglich eine Arzneiform mit derartigen Liberationsparametern subcutan bzw. zur Applikation in Körperhöhlen zu verwenden.

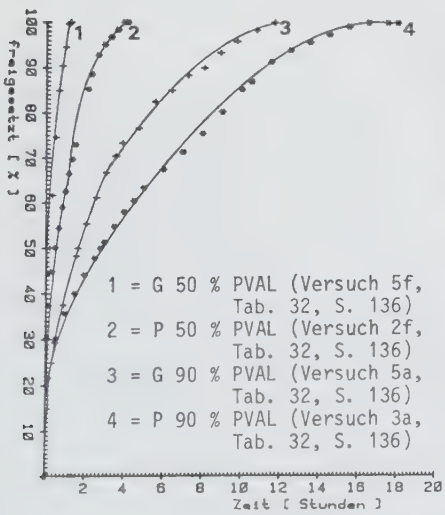


Abb. 63
lineare Darstellung

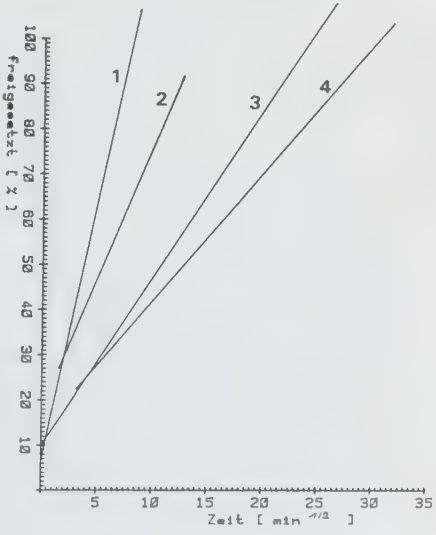


Abb. 64
Auftragung gegen Wurzel der Zeit

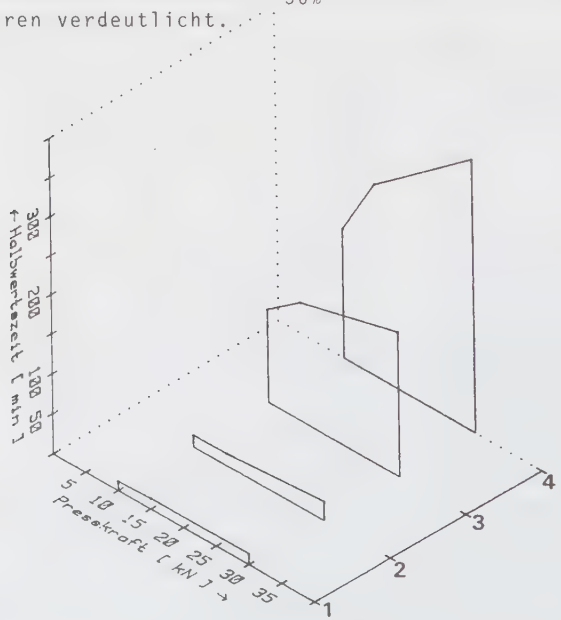
Freisetzungsverhalten aus granulat- bzw. pulververpressten Formkörpern

7.7.4. Einfluß der Preßkraft

Die Freisetzungskinetik von Retard- und Depotsystemen sollte weitgehend unabhängig von möglichen Preßkraftschwankungen sein, weshalb Komprimate mit differierender Preßkraft - auch mit unterschiedlichem PVAL-Gehalt - hergestellt und auf ihr Liberationsverhalten überprüft wurden.
Es wurde dazu die Preßkraft bei den Tabletten mit Ø = 11 mm zwischen 10 - 15 - 30 kN und bei denen mit Ø = 2,38 mm zwischen 5 - 12 - 15 kN variiert.

Wie aus Tabelle 32 (s. S.136) zu ersehen ist, bedingt eine Erhöhung der Preßkraft eine stärkere Verzögerung der Wirkstoffreigabe, die allerdings bei den Granulatrezepturen geringer ausgeprägt ist als bei den direkt tablettierten Formkörpern.

In folgender Abbildung wird dies durch den Vergleich der Freisetzungshalbwertszeit $t_{50\%}$ analoger Pulver- und Granulat-Rezepturen verdeutlicht.



1 = G 50 % PVAL
(Versuch 5a-c, Tab. 32, Seite 136)

2 = P 50 % PVAL
(Versuch 2a-c, Tab. 32, Seite 136)

3 = G 90 % PVAL
(Versuch 6a-c, Tab. 32, Seite 136)

4 = P 90 % PVAL
(Versuch 3a-c, Tab. 32, Seite 136)

Abb. 64 Abhängigkeit der Freisetzungshalbwertszeit $t_{50\%}$ von der Preßkraft bei verschiedenen Rezepturen

Das Verhalten der durch Direktverpressung erhaltenen Komprimate mit 90 % PVAL muß so gedeutet werden, daß in Abhängigkeit von der Preßkraft die Formschlüssigkeit insbesondere der Tablettenoberfläche und die "Verfilzung" der PVAL-Fasern beeinflußt wird. Je glatter, d.h. weniger porös, die Formkörper und je verkeilter die PVAL-Fibrillen sind, desto langsamer erfolgt das Eindringen von Inkubationsmedium in die Tablette und damit deren Quellung.

Bei den granulatverpreßten Formkörpern war der Einfluß der Kompressionskraft auf die Matrixbildung und damit auf die Freisetzungsgeschwindigkeit geringer ausgeprägt als bei den Pulverrezepturen. Eine Erklärung für diese Beobachtung könnte sein, daß ein preßkraftabhängiges "Verfilzen" von Fasern hier wegen der Granulatstruktur nicht möglich ist und auch die einzelnen Granulatkörner nicht zusammenfließen können, so daß der Wassereintritt während der Inkubation als Voraussetzung für die Wirkstofffreisetzung weniger inhibiert wird. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß die granulatverpreßten Komprimate in Wasser zerfielen, während die pulververpreßten die Gestalt der ursprünglichen Formkörper während der Freisetzungsversuche in einem Zeitraum von bis zu 24 Stunden nicht veränderten.

Aus diesen Feststellungen ist zu folgern, daß bei pulververpreßten Tabletten die Preßkraft relativ hoch gewählt werden kann, zumindest so hoch, daß bei der Rückdehnung keine Risse entstehen. Außerdem kann durch die Einstellung der Preßkraft das Freisetzungsverhalten entscheidend verändert werden, während bei Granulatrezepturen durch Veränderung der Preßparameter die Liberationsgeschwindigkeit nur geringfügig beeinflußt werden kann. Diese Beobachtung steht in Übereinstimmung mit analogen Versuchen, bei denen anstelle von PVAL Calciumalginat als Hydrokolloid Verwendung fand (140-142).

7.7.5. Abhängigkeit der Wirkstofffreigabe von der Komprimatgröße

RITSCHEL (167) konnte für Retardtabletten, die eine starre Matrix bilden, einen Einfluß der Oberfläche auf die Liberation feststellen. Je größer die Oberfläche ist, desto größer ist auch ihre Wirkstoffabgabe pro Zeit bzw. die Freisetzungskonstante k' steigt an.
Zur Klärung der Frage, ob diese Feststellung auch für PVAL-Retardtabletten zutrifft, wurden Komprimate mit Durchmesser d = 11,0 mm und d = 2,38 mm, mit Ascorbinsäure als Wirkstoff und einem PVAL-Anteil von 90 % einem Freisetzungstest unterworfen. Dabei ergaben sich die in Abbildung 65 dargestellten Freisetzungsprofile.

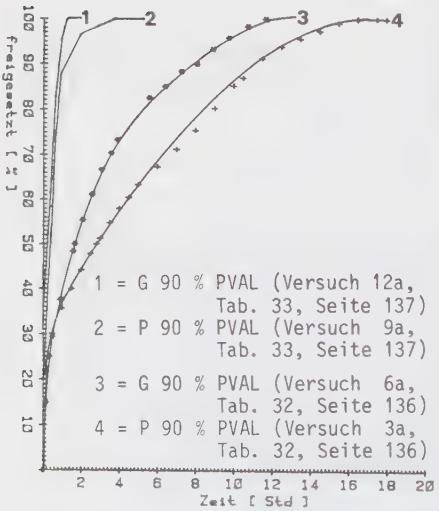


Abb. 65 (linear aufgetragen)

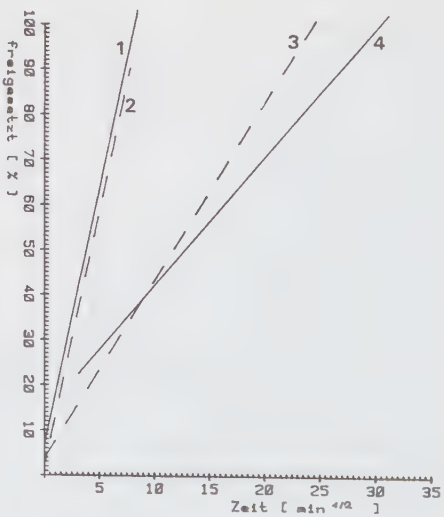


Abb. 66 (nach Quadratwurzelgesetz)

Freisetzungsprofile von gleichen Rezepturen aus Formkörpern mit Ø = 2,38 mm bzw. 11 mm

Das in Abbildung 65 und 66 dargestellte Freisetzungsverhalten resultierte aus Komprimaten mit folgenden Tablettenkennzahlen:

a) Granulatverpreßt

Rez. 1	$\bar{x}$ = 11,513 mg	Ø = 2,38 mm	k' = 11,5
	O_G = 27,30 mm²	h = 2,46 mm	
Rez. 3	x = 338,0 mg	Ø = 11,0 mm	k' = 3,7
	O_G = 305,83 mm²	h = 3,35 mm	

O_G = Tablettenoberfläche (geometrisch)
h = Steghöhe

Bei Zugrundelegung einer äquivalenten Menge eingesetzten Wirkstoffes müssen von Rezeptur 1 entsprechend 29,36 Tabletten mit einer resultierenden Gesamtoberfläche O_{Ges} von 801,48 mm² für eine vergleichende Freisetzungsprüfung eingesetzt werden.
Für Rez. 1 ergibt sich somit gegenüber Rez. 3 (O_{Ges} = 305,83 mm²) eine um den Faktor 2,62 vergrößerte Gesamtoberfläche, was einem Anstieg der Freisetzungskonstanten k' um den Faktor 3,11 (auf 11,5 mg/$\sqrt{\text{min}}$) entspricht.

Die Charakterisierung der Oberfläche bezog sich auf die sog. geometrische Oberfläche, die aus Durchmesser und Steghöhe errechnet werden kann. Die Porosität als Ausdruck der sog. inneren Oberfläche konnte bei der vergleichenden Prüfung unberücksichtigt bleiben, da die granulat- und pulververpreßten Komprimate bei gleichen geometrischen Abmessungen praktisch identische Massen enthielten.

b) Pulververpreßt

Rez. 2	x = 8,0255 mg	Ø = 2,38 mm	k' = 11,1
	O_G = 21,98 mm²	h = 1,75 mm	
Rez. 4	x = 288 mg	Ø = 11,0 mm	k' = 2,85
	O_G = 286,83 mm²	h = 2,8 mm	

Eine analoge Berechnung führt zu einem Ansatz von 35,9 Tabletten von Rezeptur 2 mit einer Gesamtoberfläche von 788,77 mm² (Faktor 2,75). Die Freisetzungskonstante k' steigt dabei um den Faktor 3,9 auf 11,1 mg/$\sqrt{\text{min}}$ an.

Diese vergleichenden Untersuchungen zeigen, daß bei gleicher Dosis eine Verringerung der Komprimatoberfläche (d.h. Erhöhung der Gesamtoberfläche) einen Anstieg von k' bedingt. Bei o.a. Versuchen konnte eine nahezu lineare Abhängigkeit festgestellt werden.

Wenn man größere Tabletten dem Patienten als Retardtablette anbietet, so muß damit gerechnet werden, daß er Einnahmeschwierigkeiten damit vermeidet, indem die Tablette zerbrochen wird. Damit steigt naturgemäß die Diffusionsoberfläche, so daß die Gefahr der Freisetzung einer überhöhten Initialdosis besteht.
Es sollte deshalb die Wirkstofffreigabe unter Simulation einer nicht ordnungsgemäßen Einnahme von Komprimaten (z.B. Zerbrechen der Retardtablette) diskutiert werden.
Dazu wurden zunächst in der beschriebenen Weise (Kapitel 7.4.) fünf Komprimate unzerteilt geprüft und anschließend mit der gleichen Anzahl, jedoch halbierter Formkörper, d.h. 10 Tablettenhälften, nochmals eine in-vitro-Freisetzungsprüfung durchgeführt.
Es war zu prüfen, ob und wenn ja, in welchem Maße durch fehlende Compliance eine durch Höherdosierung kurze Zeit nach Einnahme bedingte Gefährdung des Patienten eintreten könnte.

In folgenden Abbildungen sind die Kurvenverläufe linear und nach dem Quadratwurzelgesetz dargestellt:

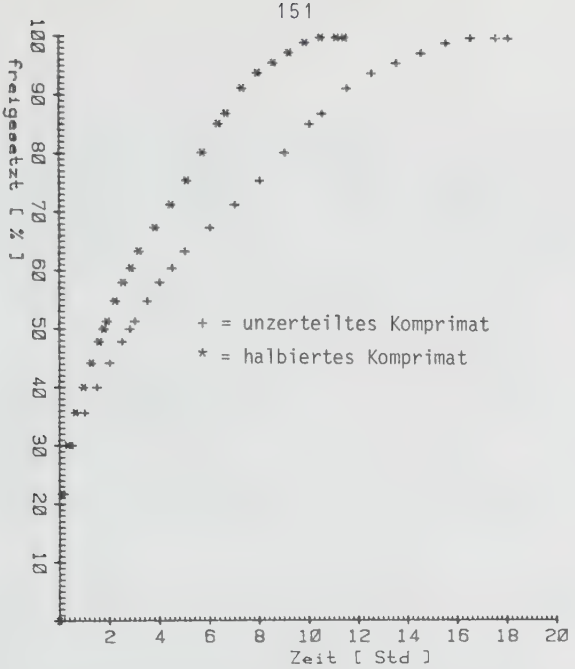


Abb. 67 Freisetzungsprofile unzerteilter und halbierter Komprimate mit 90 % PVAL (30 UpM, 10 kN), lineare Auftragung

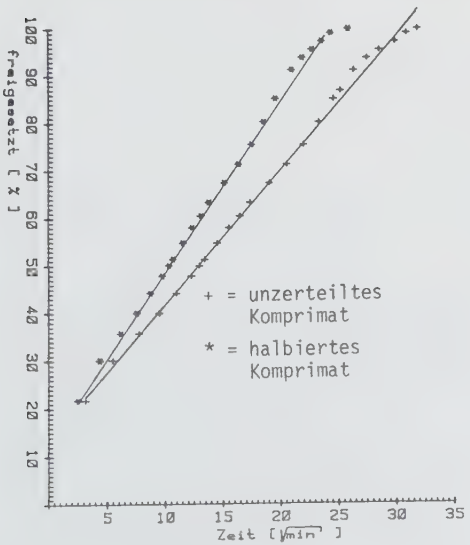


Abb. 68 Freisetzungsprofile unzerteilter und halbierter Komprimate mit 90 % PVAL (30 UpM, 10 kN), nach Quadratwurzelgesetz aufgetragen

	Gewicht $\bar{x}$	Tabletten-durchmesser d	Tabletten-höhe h	Tabletten-oberfläche O_{Ges}	Freisetzungs-konstante k' (mg/$\sqrt{min}$)	$t_{50\%}$
unzerteiltes Komprimat	288 mg	11,0 mm	2,8	286,83 mm²	2,85	167,5 min
zerteiltes Komprimat	144·2 mg	11,0 mm	2,8	2·174,22 mm² = 348,44 mm²	4,50	106,0 min

Tab. 35 Tablettenparameter für pulververpreßte Komprimate mit 90 % PVAL (30 UpM, 10 kN)

Wie aus der Tabelle und den Freisetzungskurven zu entnehmen ist, erfolgt bei Einnahme einer gleichen Dosis halbierter Komprimate im Vergleich zu unzerteilten Formkörpern erwartungsgemäß eine schnellere Wirkstofffreisetzung. Allerdings tritt diese nicht in dem Umfange auf, daß - zumindest im Falle der verwendeten Modellarzneistoffe - eine Überdosierung erfolgen könnte.

Durch die Zerteilung der Komprimate vergrößert sich die Oberfläche um die bei beiden Hälften entstehenden Bruchflächen $O_{Br} = 2 \cdot (d \cdot h) = 61{,}8$ mm².

Diese Oberflächenvergrößerung von 286,83 auf 348,44 mm (≙ 21 %) geht einher mit einer Erhöhung der Freisetzungskonstanten k' um 1,65 auf 4,5 mg/$\sqrt{min}$.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß eine Vergrößerung der Oberfläche infolge Zerbrechens des Komprimates zwar eine schnellere Wirkstoffliberation bewirkt, aber trotzdem noch ein deutlicher Retardeffekt vorhanden ist. Im Gegensatz zu mit retardierenden Filmüberzügen versehenen Formkörpern ist bei Hydrokolloid-Matrix-Tabletten mit PVAL die Arzneimittelsicherheit auch bei Halbierung gewährleistet.

7.7.6. Einfluß des Inkubationsmediums auf die Freisetzung

Die hier beschriebenen Versuche mußten aufgrund der gewählten konduktometrischen Meßmethode in destilliertem Wasser durchgeführt werden. Es wurden deshalb Brückenversuche unternommen, bei denen als Inkubationsmedium künstlicher Magen- und Darmsaft (Zusammensetzung siehe Anhang) eingesetzt wurde und die freigewordene Menge Ascorbinsäure titrimetrisch erfaßt wurde.

Es zeigte sich, daß zwischen diesen beiden Medien keine signifikanten Änderungen des Freisetzungsverhaltens erfolgten, was für eine pH-unabhängige Retardierung durch Polyvinylalkohol spricht und für Routineuntersuchungen den Einsatz der konduktometrischen Methode unter Verwendung von Wasser rechtfertigt.

7.8. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Polyvinylalkohol-Retard-Tabletten lassen sich aus einer Mischung von PVAL und Wirkstoff durch konventionelle Komprimierung des Pulvergemisches oder eines Granulates herstellen. PVAL-Anteile zwischen 50 % und 90 % erwiesen sich dabei als geeignete Konzentrationen für eine günstige Retardierung, wobei den faserförmigen Typen der Vorzug gegeben werden muß.

Je nach gewünschter Retardierung empfiehlt sich die Pulver- bzw. Granulatverpressung; außerdem konnte die Beeinflussung der Freisetzung durch Preßparameter wie Preßkraft, Umdrehungsgeschwindigkeit des Matrizentisches und Komprimatgröße aufgezeigt werden. Für die therapeutische Anwendung ist die Feststellung der weitgehend pH-unabhängigen Freisetzungsgeschwindigkeit von Bedeutung, da insbesondere ältere Patienten anormale, d.h. höhere, gastrale pH-Werte aufzeigen (191-192).

Als weiterer Vorteil dieser Zubereitung muß gesehen werden, daß eine falsche Handhabung durch den Patienten, z.B. ein Zerbrechen der Tablette, nicht zu einer problematischen Überdosierung

führt, da die Freisetzungskinetik zwar verändert, jedoch das Retardprinzip nicht zerstört wird.

Im Rahmen der In-vitro-Prüfungen konnte nachgewiesen werden, daß die beschriebenen Komprimate im Falle der Pulververpressung zwar gequollen sind, ihre Formkörpergestalt jedoch nicht verloren, und als schwammartige, weiche Masse vorlagen. Verletzungen, wie sie beispielsweise durch scharfkantige Matrixbestandteile - z.B. Polyvinylacetat - im Gastraltrakt provoziert werden können (168), sind bei Verwendung von PVAL-Retardtabletten ausgeschlossen.

In folgender Tabelle sind die experimentell gewonnenen Ergebnisse zur Beeinflußung der Freisetzungskinetik in Abhängigkeit verschiedener Parameter zusammengefaßt.

P a r a m e t e r	Beeinflußung der in-vitro-Freisetzungskinetik	
morphologische Struktur (M- oder P-Typ)	+++	
Granulat- oder Pulververpressung	+++	
relative Molmasse	++	
Hydrolysegrad	++	
Preßkraft	+++	insbes. bei Pulverrezepturen
Matrizentischgeschwindigkeit	+	
Oberfläche der Formkörper	+++	bei unterschiedl. Tablettendurchmesser
Halbierung der Tabletten	+	

Zeichenerklärung:
+++ sehr starke Beeinflußung
++ Beeinflußung
+ keine oder nur geringe Beeinflußung

Tab. 36 Beeinflußung der Liberationskinetik durch verschiedene Parameter

8. ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE GEFOGEUNTERSUCHUNG VON KOMPRIMATEN

8.1. Einleitung

Gefügeuntersuchungen von Tabletten werden insbesondere dann durchgeführt, wenn Verformungsprozesse während der Komprimierung bzw. der Mechanismus des Zusammenhaltens eines Preßlings aufgeklärt werden sollen (169).
Besonders geeignet ist für derartige Untersuchungen die Rasterelektronenmikroskopie (REM), die mit Hilfe der Bedampfungstechnik eine sehr gute Abbildung mit ausgezeichneter Schärfentiefe erlaubt. Die Gefahr der Entstehung von Artefakten, wie sie bei der Herstellung von Replika zur Betrachtung im Transmissionselektronenmikroskop mitunter auftritt, wird dadurch sicher vermieden.

Dabei ist es durch technisch einfach durchzuführende Probenaufbereitung möglich, Aufnahmen nicht nur von der Oberfläche bzw. Stegregion, sondern auch von der Bruchfläche einer Tablette zu erhalten, was im Hinblick auf die Interpretation der Gefügeveränderung durch den Kompressionsprozeß von Interesse sein kann.

Als Verformungsarten werden nach (169-171) diskutiert:

a) elastische Verformung
b) Bruchvorgänge
c) plastische Verformung.

Als Ursachen für den Zusammenhalt eines Komprimates werden angenommen:

a) Verkeilung oder Verfilzung
b) Kohäsion oder Adhäsion
c) Plastische Verformung unter Fusion der Einzelpartikel (z.B. durch Sinterung).

Eine Untersuchung des Mechanismus, der für den Zusammenhalt der Tablette verantwortlich ist, scheint gerade im vorliegenden

Fall angezeigt, da durch Variation der Preßparameter bzw. unterschiedliche Anteile an Polymer auch eine mehr oder weniger ausgeprägte Veränderung der Retardeigenschaften erfolgt.

8.2. Methode

Untersuchungen zur Darstellung der Feinstruktur wurden am SIEMENS REM "AUTOSCAN" MP 43 durchgeführt. Die Probenvorbereitung erfolgte mittels einer Bedampfungsapparatur (LEITZ, Wetzlar), mit der bei 10^{-4} bis 10^{-5} Torr unter Inertbegasung mit Argon eine Goldbedampfung der Komprimate erfolgte. Die somit leitfähig gemachten Tabletten wurden anschließend bei verschiedenen Vergrößerungen mit einer angelegten Hochspannung von 20 kV betrachtet.

8.3. Ergebnisse

Zunächst wird in Tabelle 37 eine Übersicht der für die rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen verwendeten Präparate unter Angabe der physikalischen Parameter gegeben.

Erhöhen des Preßdruckes bzw. des PVAL-Anteils ergibt einen Anstieg von Bruchfestigkeit und Freisetzungshalbwertszeit, wobei dies besonders deutlich im Preßkraftbereich von 10 bis 15 kN (≙ Preßdruck 105 - 158 MPa) auffällt (vgl. Tab. 23-24, S. 103).

Muster	Rezeptur (s. S.103,104,115,118)	Bruchfestigkeit (N)	Preßdruck (MPa) (Preßkraft (kN))	$t_{50\%}$ (min)
1	3a P 90 % PVAL (P)	> 150 N	105 (10 kN)	163,7
2	3c P 90 % PVAL (P)	> 150 N	316 (30 kN)	345,7
3	6a G 90 % PVAL (P)	65 N	105 (10 kN)	116
4	6c G 90 % PVAL (P)	120 N	316 (30 kN)	180,3
5	8c KP 50 % PVAL (P)	-	674 (2,5 kN)	7,0
6	13b 4-98 (M)	6,5 N	84,2 (8 kN)	5,5
7	18 M:P=1:2 90% PVAL (M/P)	100 N	210 (20 kN)	-

Tab. 37 Abhängigkeit der Bruchfestigkeit und Freisetzungshalbwertszeit von der Preßkraft bei verschiedenen Rezepturen

Alle Muster - mit Ausnahme von 3 und 4 - wurden direktverpreßt, Muster 3 und 4 kam als Granulat zum Einsatz.

8.3.1. Pulververpreßte Tabletten

Abbildung 69 und 70 lassen deutlich erkennen, daß mit dem aufgewandten Preßdruck von 105 MPa) (≙ 10 kN) ein plastisches Fließen im Sinne einer Fusion der Ausgangspartikel praktisch kaum stattfindet. Vielmehr sind die Umrisse der Ausgangspartikeln noch deutlich an der Tablettenoberfläche und am Steg zu erkennen. Es resultiert offensichtlich ein lockeres Gefüge bzw. eine Tablettenstruktur mit deutlich sichtbaren Rissen.

In Abbildung 71 sieht man zusätzlich das Innere des Komprimates mit Poren und cavernenartigen Gängen durchsetzt.

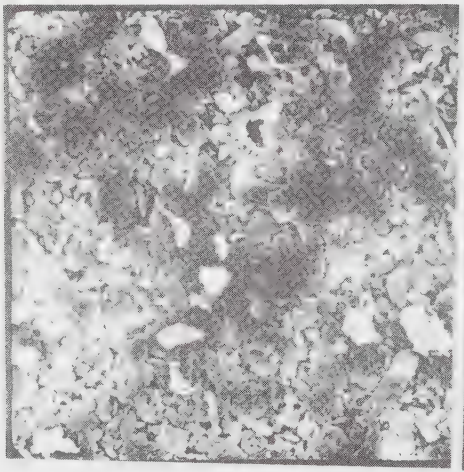


Abb. 69 ⊢ 1 µm
Oberfläche von Muster 1
(Direktverpressung 10 kN)
(Versuch 3a, Seite 103)

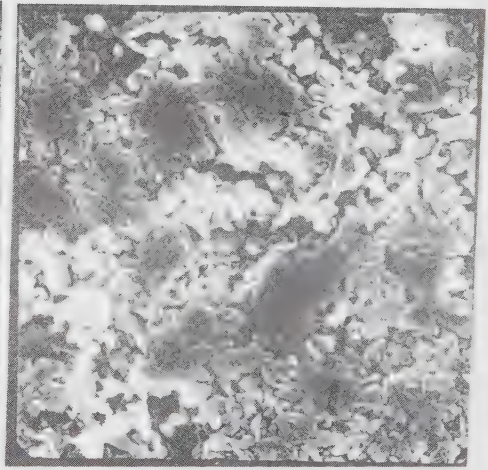


Abb. 70 ⊢ 1 µm
Stegfläche von Muster 1
(Versuch 3a, Seite 103)

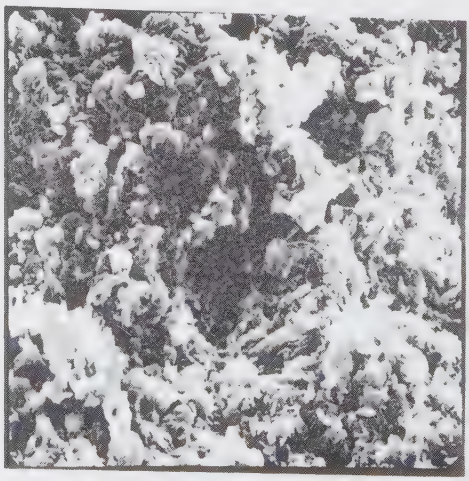


Abb. 71 Bruchfläche von Muster 1
(Versuch 3a, Seite 103)
⊢ 1 µm

Mit einer Preßkraft von 30 kN (= 316 MPa) geformte Komprimate weisen im Rasterbild eine Abnahme der Porosität auf. Die Tablettenoberfläche (s. Abbildung 72) ist gegenüber Abbildung 69 wesentlich einheitlicher, glatter und mit einer geringeren Anzahl von Rissen versehen.
Es scheint insbesondere bei Betrachtung der Stegfläche so, als ob die Fibrillen zu größeren Einheiten zusammengeflossen sind. Außerordentlich deutlich ist dabei die Verfilzung der größeren Partikel miteinander festzustellen, was eine Ursache für den guten Zusammenhalt der Komprimate ist.
Die Aufnahme der Bruchfläche zeigt ein reduziertes Porenvolumen und eine noch kompaktere Struktur als die vorhergehenden Bilder.

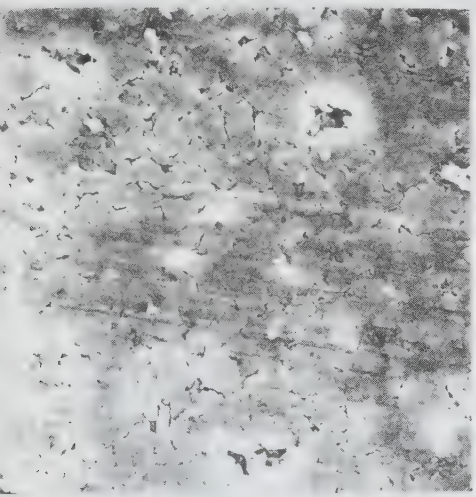


Abb. 72 ⊢ 1 µm
Oberfläche von Muster 2
(Direktverpressung 30 kN)
(Versuch 3c, Seite 103)

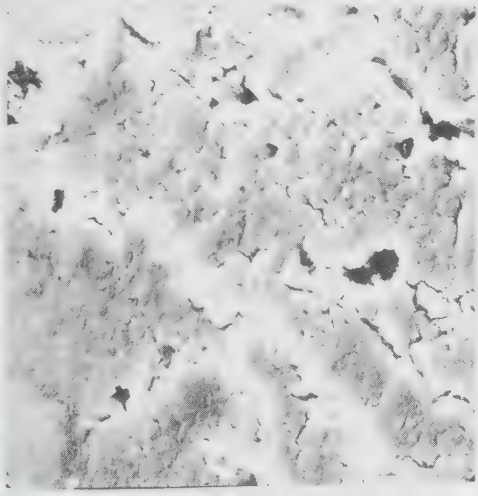


Abb. 73 ⊢ 1 µm
Stegfläche von Muster 2

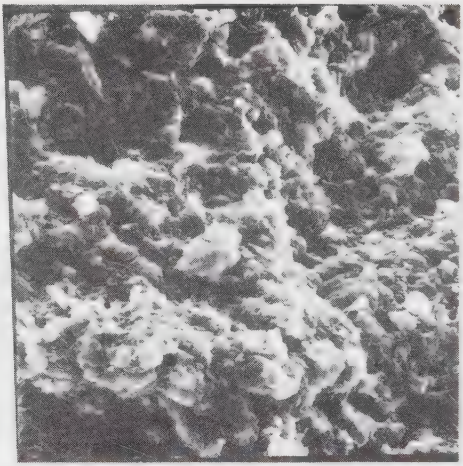


Abb. 74 Bruchfläche von Muster 2
⊢1 µm

8.3.2. Granulatverpreßte Tabletten

Bei den granulatverpreßten Formkörpern erkennt man an der Oberfläche noch die Umrisse der ursprünglichen Granula, da die Risse bzw. Hohlräume wesentlich breiter sind.
Das Gefüge der ursprünglichen Granulatkörner ist durch Fließprozesse stärker verändert und läßt teilweise praktisch keine Poren mehr erkennen.
Insgesamt ergibt sich dadurch eine weniger gleichmäßige Beschaffenheit der Oberfläche als bei pulververpreßten Tabletten analoger Rezeptur.
Es ist dabei nicht überraschend, wenn bei Abbildung der Bruchfläche (Abb. 76) größere Strukturen und insbesondere stärker ausgeprägte Hohlräume zu Tage treten.
Ebenso wie bei den direktverpreßten Tabletten findet durch Erhöhung der Preßkraft von 10 kN auf 30 kN eine Abnahme des interpartikulären Volumens unter stärkerer Fusion kleiner Partikel zu größeren Einheiten mit glatter Oberfläche statt. Die Umrisse der ursprünglichen Granula sind nur noch undeutlich wahrzunehmen.

Beim Brechen der Tablette fällt gemäß Abbildung 78 gegenüber der pulvergepreßten (Abb. 74) eine sehr große Struktur auf. Dies ist unter der Prämisse, daß weitergehende Fließvorgänge stattgefunden haben, nicht überraschend.

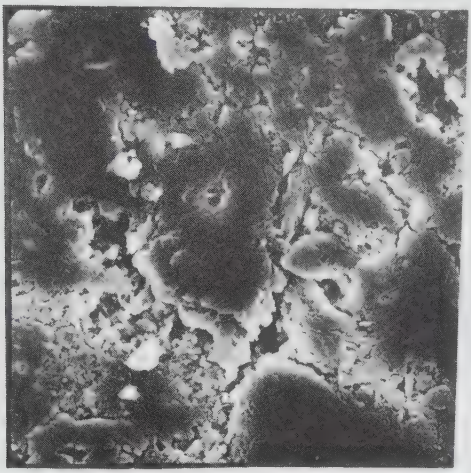


Abb. 75

Oberfläche von Muster 3
(Granulatverpressung 10 kN)
(Versuch 6a, Seite 103)

⊢ ⊣ 10 µm

Abb. 76

Bruchfläche von Muster 3

⊢ ⊣ 10 µm

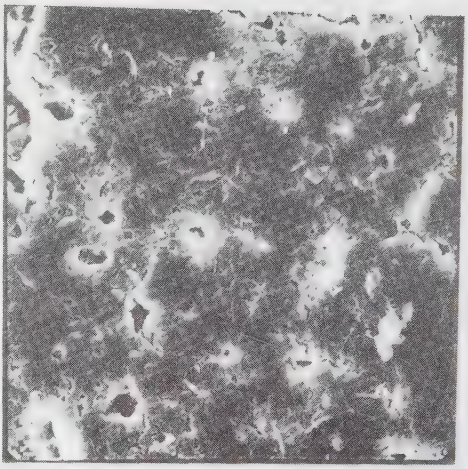


Abb. 77

Oberfläche von Muster 4
(Granulatverpressung 30 kN)
(Versuch 6c, Seite 103)

⊢—⊣ 10 µm

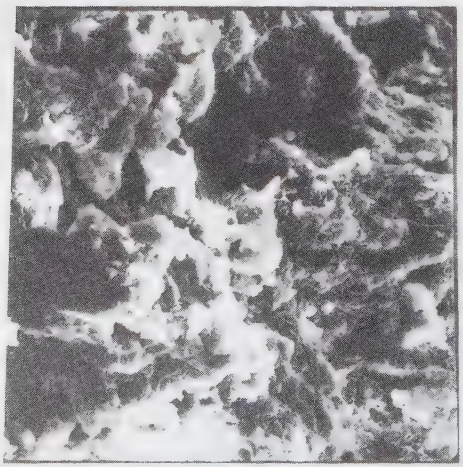


Abb. 78

Bruchfläche von Muster 4

⊢ -⊣ 10 µm

8.3.3. Pulververpreßte Tablette mit gemahlenem PVAL (M) bzw. Mischungen von fibrillären (P) und gemahlenen (M) Produkten

8.3.3.1. Mahlprodukte (M)

Während bei den bisher diskutierten REM-Untersuchungen Polyvinylalkohol in Form der pulverförmigen, fibrillären Produkte (P) vorlag, sollte nunmehr auch gemahlener PVAL (M) und Mischungen beider Hilfsstofftypen mit einem Gehalt von 90 % untersucht werden.
Wie bereits ausgeführt, kann zwar durch das fibrilläre Produkt (P) die Herstellung ausreichend fester und gut retardierender Tabletten erreicht werden, ohne daß indessen die Fließfähigkeit und damit die Gleichförmigkeit des Gewichtes hohen Ansprüchen gerecht wird. Aus diesem Grund wurde das besser fließfähige, allerdings weniger adhäsions- und kohäsionsfähige Mahlprodukt (M) hinsichtlich seiner Matrixausbildung untersucht.
Die Aufnahme der Bruchfläche zeigt augenscheinlich, daß im Gegensatz zu den bisherigen Präparaten die PVAL-Partikel keine Deformation und Fusion erlitten und die einzelnen Teilchen weitestgehend unversehrt nebeneinander liegen.
Ein Zusammenhalt des Komprimates durch Verfilzung oder Sinterung ist hier nicht erfolgt, was als Grund für die bei den aus Mahlprodukten hergestellten Tabletten beobachtete geringe Stabilität anzusehen ist.

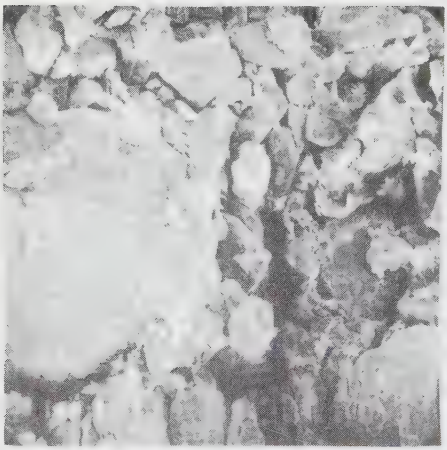


Abb. 79 ⊢——⊣ 100 µm

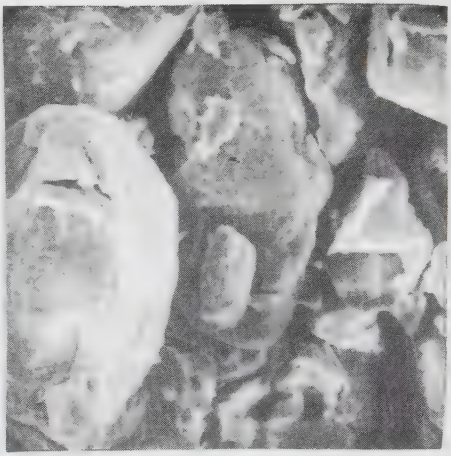


Abb. 80 ⊢—⊣ 10 µm

Bruchfläche von Tabletten mit gemahlenem PVAL bei verschiedener Vergrößerung (Muster 6, Versuch 13b, Seite 115)

8.3.3.2. Mischung aus fibrillärem (P) und gemahlenem (M) PVAL

Die Betrachtung der Oberfläche von Tabletten mit 61 % (P) und 30 % (M) PVAL ergibt ein uneinheitliches Bild: teilweise sind die fibrillären Partikel versintert, daneben findet man auch größere tiefe Risse, wie sie bei den gemahlenen Produkten (M) und den granulatverpreßten Komprimaten beobachtet werden.

Noch deutlicher wird dies bei der Bruchflächenaufnahme, wo ein relativ großes Kristall mit auffällig glatter Oberfläche von einer weitgehend faserartigen Masse umgeben ist. Interessant ist dabei, daß sich zwischen diesen beiden unterschiedlichen Typen keine irgendwie geartete Bindung entwickeln konnte, sondern im Gegenteil sogar ein Zwischenraum festgestellt werden kann.

Es ist dies auch eine Erklärung für die schlechten Tablettenkennzahlen und für Retardpräparate ungenügende Freisetzungseigenschaften.

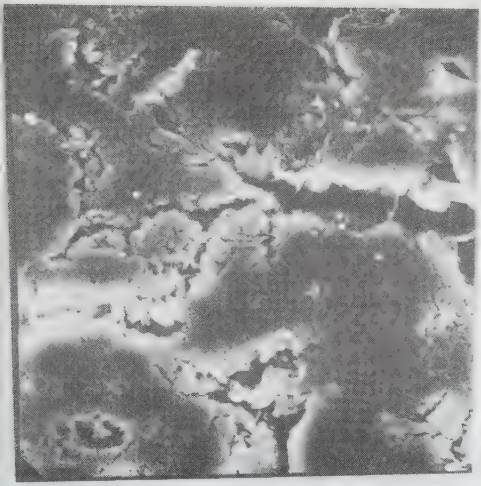


Abb. 81 ⊢—⊣ 10 µm

Oberfläche von Muster 7
(Versuch 18, Seite 118)

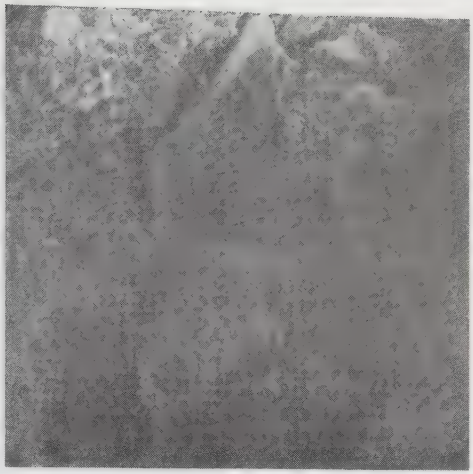


Abb. 82 ⊢ ⊣ 100 µm

Bruchfläche von Muster 7

8.3.4. Gequollenes Komprimat

Um das Verständnis für die Arzneistoffliberation nach Einwirkung von Verdauungssäften zu verbessern, wurden PVAL-Tabletten zunächst mit Wasser behandelt und anschließend die gequollenen Formkörper in einer Lyophilisierungsanlage von Wasser befreit. Dadurch sollte die Struktur des gebildeten Xerogels dargestellt werden.

Methode:

Eine Tablette (Rezeptur 8c, Seite 104, mit 50 % PVAL, faserartig, und 8 % Ascorbinsäure) wurde 1 Stunden mit Wasser inkubiert, anschließend in flüssigem Stickstoff schockgefroren und einer Lyophilisation unterzogen.
Die so gewonnene Probe wurde dann wie in Kapitel 8.2. beschrieben präpariert und im REM untersucht.

Aus den Aufnahmen der Tablettenoberfläche bzw. der Bruchfläche ist deutlich die fibrilläre Struktur des PVAL zu erkennen. Es hat sich im Laufe der Inkubation gleichsam ein Netzwerk ergeben, welches einem Tiefenfilter nicht unähnlich ist.
Die protrahierte Freisetzung der Wirkstoffe aus derartigen Komprimaten kann somit durch Verfilzung der Partikel und der damit verbundenen Verringerung der Diffusionsgeschwindigkeit erklärt werden.

Abb. 83 ⊢——⊣ 10 µm

Gequollener Steg von Muster 5
(Versuch 8c, Seite 104)

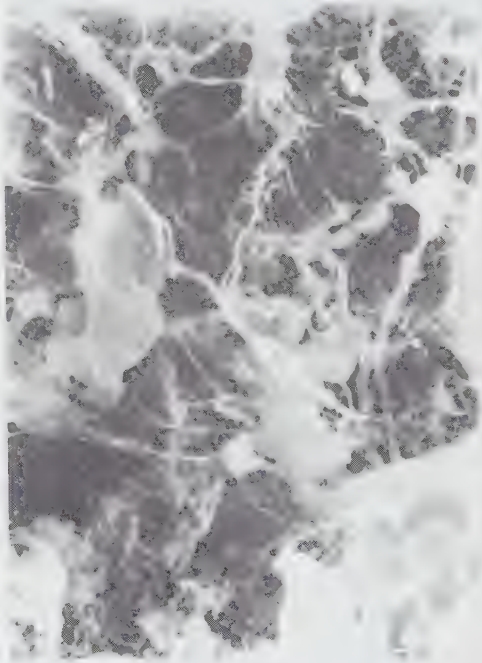


Abb. 84 ⊢—⊣ 10 µm

Gequollene Bruchfläche von Muster 5

8.4. Diskussion

Die Aufnahmen demonstrieren augenfällig jene durch die Wirkung des Preßdruckes in der Textur eintretenden Veränderungen, die sich auch in den physikalischen Parametern und Tablettenkennzahlen bemerkbar machen.

So ist z.B. bei steigendem Preßdruck eine Abnahme des Porenvolumens und eine steigende Aggregation der Teilchen an den Aufnahmen zu ersehen.

Die besseren Retardierungseigenschaften der Pulver- gegenüber den Granulatverpressungen sind ebenfalls anhand der unterschiedlichen Texturen zu erklären.

Besonders interessant ist jedoch das Verhalten der gemahlenen PVAL-Partikel, die sich während des Preßvorganges nicht deformieren und auch keine Bindung infolge Kohäsion, Verfilzung oder Sinterung eingehen.

Für die Tablettierung und vor allem im Hinblick auf geeignete Retardeigenschaften sind diese Produkte als ungeeignet abzulehnen, zumal auch durch Zumischung von fibrillären Produkten deren negative Eigenschaften nicht hinreichend verbessert werden konnten.

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten somit, daß die mit pulverartigen, fibrillären PVAL erhaltenen günstigen Tablettenеigenschaften und Retardeffekte in erster Linie auf die faserartige Form der Produkte und deren hohe Bindungskräfte infolge Verfilzung erreicht wurden.

9. ZUSAMMENFASSUNG

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit befaßt sich mit der Kennzeichnung verschiedener Polyvinylalkoholprodukte unter besonderer Berücksichtigung vollverseifter Typen mit Molmassen zwischen 20.000 bis 100.000.

Da es sich bei den vorliegenden handelsüblichen Erzeugnissen um sog. technische Qualitäten handelt, waren die zugänglichen Informationen über die Verwendung auf dem pharmazeutischen Sektor noch lückenhaft, so daß eine weitergehende Kennzeichnung erforderlich erschien. Im weiteren Verlauf wurde die Verwendungsmöglichkeit als Tablettierhilfsstoff in Abhängigkeit von den kennzeichnenden Parametern untersucht und die Verpreßbarkeit auf Labor-Exzenterpressen sowie unter Produktionsbedingungen auf einer Hochleistungsrundläufermaschine aufgezeigt.

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen machten eine genauere Beschreibung der Oberflächenstrukturen verschiedener Handelsprodukte möglich, so daß bisher nicht bekannte Kenntnisse hinsichtlich der Morphologie gewonnen werden konnten. Dabei wurde festgestellt, daß die im REM als faserförmig (P) oder kristallitähnlich (M) beschriebenen PVAL-Produkte optische Isotropie aufwiesen, während die schuppenartigen Granulate (G) deutlich Anisotropie zeigten. Auch letztere zeigten allerdings bei pulverdiffraktometrischen Aufnahmen der Beugungswinkel keine auffälligen Reflexe, so daß Bestimmungen der Kristallinitätsindices - wie von BLEIMÖLLER für rasterelektronenmikroskopisch ähnlich erscheinende Galaktomannane beschrieben - formal den Wert 0 ergaben.

Pulverdiffraktometrische und differentialthermoanalytische Untersuchungen sowie Infrarotspektroskopie, Polarisationsmikroskopie und Thermogravimetrie erlaubten eine zusätzliche Beurteilung.

Keimgehalt, Sorptionsverhalten, Indifferenz gegenüber Modell-

wirkstoffen im gewählten Konzentrationsbereich und galenische Kennzahlen polyvinylalkoholhaltiger Tabletten - wie Friabilität und Bruchfestigkeit - ließen die faserartigen, fibrillären Produkte (P) grundsätzlich als Tablettierhilfsstoff geeignet erscheinen.

In der Absicht, PVAL in ein großvolumiges Produkt überzuführen, wurde PVAL aus wäßriger Lösung dem Verfahren der Sprühtrocknung unterzogen. Dabei konnten sowohl mit Zerstäubungsdüsen als auch mit einer eigens für Polymere entwickelten Zerstäuberscheibe geeignete Präparate gewonnen werden. Diese wurden anschließend charakterisiert und daraus ophthalmologische Komprimate mit einem Einzelgewicht von ca. 10 mg zum Einsatz in den unteren Bindehautsack des Auges hergestellt. Das Freisetzungsverhalten aus dieser Depotform entsprach dabei einer Reaktion nach 1. Ordnung.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden anwendungsbezogene Untersuchungen mit dem Ergebnis durchgeführt, daß die Polyvinylalkoholprodukte (P) bereits in niedrigen Konzentrationen eine - durch die faserartige Struktur bedingte - Trockenbindemittelwirkung aufwiesen. Beim Einsatz höherer Konzentrationen wird eine Hydrokolloid-Retard-Matrix ausgebildet, die auch nach einer Inkubationsdauer von 20 Stunden mit künstlichen Verdauungssäften noch erhalten ist.

Eine Verpressung von PVAL unter Produktionsbedingungen erwies sich bei Versuchen mit einer Hochleistungsrundläufermaschine unter Verwendung von 11 mm Ø Stempeln (250 mg Tablettengewicht) - auch in hohen Konzentrationen mit 90 % PVAL - als praktikabel; dies gilt jedoch nur für die faserförmigen (P)-Typen.

Es resultierten dabei in allen Fällen Komprimate mit einwandfreier Bruchfestigkeit und geringer Friabilität, sowie einer relativen Standardabweichung von 0,81 bis 4,29 % in Abhängigkeit vom PVAL-Gehalt.
Obwohl bis zu 90 % PVAL die Tablettierung grundsätzlich gelang, war jedoch angesichts des niedrigen Schüttgewichtes und der

unbefriedigenden Fließfähigkeit eine höhere relative Standardabweichung von maximal 4,29 % zu beobachten.
Durch Variation der Zusammensetzung oder andere verfahrenstechnische Maßnahmen, wie z.B. partielle Vorgranulation, dürfte auch in diesen Fällen eine Verbesserung der relativen Standardabweichung möglich sein.

Im letzten Teil wurden durch in-vitro-Freisetzungsprüfungen mit Ascorbinsäure und Procainhydrochlorid als Modellwirkstoffe die Retardeigenschaften von PVAL-haltigen Komprimaten untersucht; dabei ergaben sich folgende Zusammenhänge:

- nur faserförmige (P)-Typen ermöglichen die Ausbildung einer Retard-Matrix.
- In Abhängigkeit vom PVAL-Gehalt können Freisetzungshalbwertszeiten $t_{50\%}$ von 3,6 min (10 % PVAL) bis 164 min (90 %) bei Pulverpressungen erzielt werden.
- Granulatverpressungen führen im Vergleich zu analogen Pulverrezepturen zu geringeren Retardierungseffekten (z.B. Granulat 90 % PVAL $t_{50\%}$ = 148 min
  Pulver 90 % PVAL $t_{50\%}$ = 244 min).
- Eine Erhöhung der Preßkraft bedingt insbesondere bei den pulververpreßten Komprimaten eine Verlängerung der Freisetzungshalbwertszeit $t_{50\%}$: bei einem Komprimat mit 90 % PVAL beträgt diese bei 10 kN 163,7 min und steigt bei einer Preßkraft von 30 kN auf den Wert $t_{50\%}$ = 345 min an.
- Eine Vergrößerung der Tablettenoberfläche geht mit einer beschleunigten Wirkstofffreigabe einher: wird die Oberfläche um 21 % vergrößert, erniedrigt sich $t_{50\%}$ von 167 min auf 106 min.

Neben diesen, die Wirkstoffliberation beeinflussenden Parametern konnte die Freisetzung aus PVAL-haltigen Komprimaten als eine Reaktion nach dem Quadratwurzelgesetz bewiesen und beschrieben werden. Das gilt grundsätzlich für Tabletten mit 50 und 90 % PVAL und im Falle von 10 % PVAL in den meisten Fällen.

Anhand rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen von Tablettenoberflächen und -Bruchkanten konnte abschließend bestätigt werden, daß nur fibrilläre, faserförmige (P)-Typen zur Herstellung von Retard- bzw. Depotformkörpern geeignet sind. Als bevorzugte Typen erwiesen sich die fibrillären (P)-Produkte mit einer relativ niederen relativen Molmasse von 22.000 und einem geringen Restacetylgehalt < 2 %.

10. A N H A N G

10.1. HPLC-Analysenbedingungen

Säule : Hibar RT 250-4 Lichrosorb RP 18, 10 µm
Fließmittel : Acetonitril/Wasser/Diethylamin = 80/19,8/0,2
Durchflußrate : 2 ml/min
Detektion : UV 290 nm
UV-Detektor : UVICON 720 LC
Injiziertes Volumen : 50 µl
Auswertung : rechnergestützt über Laborrechner MINC 11
Retentionszeit: 165 Sekunden.

10.2. Nachweis der 1. Ordnung bei der Wirkstofffreisetzung aus ophthalmologischen Komprimaten (vgl. Kap. 4)

Bei chemischen Reaktionen kann die 1. (Reaktions-)Ordnung durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$y = y_{(o)} \cdot e^{-k \cdot t} \qquad \text{(Gl. 22)}$$

y = Konzentration eines Reaktionspartners zum Zeitpunkt t
y(o) = Konzentration eines Reaktionspartners zum Zeitpunkt t(o)
k = Geschwindigkeitskonstante
t = Zeit

Kurvenverläufe nach dieser Exponentialfunktion beginnen zum Zeitpunkt t(o) am Maximalwert y(o) und verlaufen dann asymptotisch gegen 0. Durch Logarithmierung der y-Werte kann diese Funktion linearisiert werden und ist dann der linearen Regression zugänglich.

Der umgekehrte Fall, daß eine Exponentialfunktion zum Zeitpunkt t(o) bei y = 0 beginnt und dann einem Endwert y(max) zustrebt, kann durch Gleichung 23 beschrieben werden:

$$y = y_{(max)} \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$$ y(max) = Endwert der Funktion

(Gl. 23)

Eine Linearisierung dieser Funktion durch Logarithmierung ist nicht möglich. Daher müssen die Funktionsparameter eines dieser Funktion gehorchenden Kurvenverlaufs durch nichtlineare Regression bestimmt werden.
Ein geeigneter Algorithmus ist z.B. das mehrdimensionale Newton-Verfahren*. Inwieweit ein ermittelter Kurvenverlauf einer bestimmten Funktion gehorcht, ist über die prozentuale Abweichung einzelner Meßdaten von den berechneten Daten sowie durch die Höhe der Fehlerquadratsumme abzuschätzen.

Bekannte Beispiele für Kurvenverläufe nach Gleichung 23 sind die Invasion als Bestandteil der Bateman-Funktion sowie Auflösungskurven von Arzneistoffen unter non-sink-Bedingungen.

Es wurde bei der Bestimmung der Freisetzung aus Augenkomprimaten gefunden, daß dieser Prozeß durch Gl. (23) zu beschreiben ist und damit der 1. Ordnung gehorcht. Ein Beispiel für beobachtete Meßdaten (y) zum Zeitpunkt (t) und die entsprechenden Abweichungen vom Kurvenverlauf der durch nichtlineare Regression der Gl. 23 am besten angepaßten Funktion, ist anhand der Freisetzungskurve von Pilocarpin (s. Seite 77) in Tabelle 38 gegeben:

---

* siehe: EBERT/EDERER: "Computeranwendung in der Chemie" (189)

y (mg)	t (min)	y (berechnet)	Differenz y-y (ber.)	Abweichung %	Fehlerquadrat
0,43	5,5	0,51	+ 0,09	+ 18,6	0,0075
1,54	18	1,49	+ 0,05	- 3,25	0,0023
3,67	68	3,60	- 0,07	- 1,91	0,0044
4,27	118	4,34	+ 0,07	+ 1,64	0,0052
4,61	168	4,60	- 0,01	- 0,22	0,00008
4,74	218	4,69	- 0,05	- 1,05	0,0023
Fehlerquadratsumme					0,02178

Funktionsparameter nach Gl. 23
maximale Freisetzung $y_{(max)}$: 4,74 mg
Geschwindigkeitskonstante k : 0,021 (min^{-1})

Tabelle 38

10.3. Nachweis der Freisetzung nach dem Quadratwurzelgesetz aus PVAL-haltigen Komprimaten durch lineare Regression (vgl. Kapitel 7.5.)

Eine Freisetzung nach dem Quadratwurzelgesetz gehorcht folgender Gleichung:

$$A_t = k' \cdot \sqrt{t} \qquad \text{(Gl. 21)}$$

Existiert zwischen der freigesetzten Menge Arzneistoff A_t und der Zeit t ein Zusammenhang, so spricht man von Korrelation. Eine Meßzahl für Richtung und Intensität der Abhängigkeit zweier Variabler ist der Korrelationskoeffizient (r).

Liegt eine streng lineare Abhängigkeit vor, so nimmt der Korrelationskoeffizient seinen höchstmöglichen Wert +1 an.

In Wirklichkeit finden sich meist Werte unter 1; der Wert 0 wird angenommen, wenn zwischen den Variablen überhaupt keine Korrelation besteht.

Zur Prüfung, ob ein Korrelationskoeffizient signifikant ist, benutzt man in (196) tabellarisch aufgelistete Werte, indem man das aus einer Stichprobe n errechnete r mit den in der Tabelle für n-2 angegebenen Zufallshöchstwerten vergleicht. Übersteigt r den Tabellenwert, so liegt Signifikanz vor.

Korrelationskoeffizient r:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})\ (y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2} \qquad \text{(Gl. 24)}$$

Hat man mit Hilfe der Korrelationsanalyse eine Abhängigkeit zwischen zwei Variablen gefunden, hier der freigesetzten Arzneistoffmenge und der Wurzel der Zeit, so gilt es noch zu klären, in welchem Ausmaß sich die Arzneistoffmenge mit der Wurzel der Zeit ändert.
Dazu ist bei einer linearen Abhängigkeit die Steigung der Geraden sowie ihr Schnittpunkt mit der y-Achse zu bestimmen. Hierzu benützt man folgende Gleichung:

Steigung der Regressionsgeraden b:

$$b = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})\ (y_i - \bar{y})}{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2} \qquad \text{(Gl. 25)}$$

Darin ist b also die Steigung der Geraden, auch Regressionskoeffizient genannt. Den Abschnitt auf der y-Achse erhält man, indem man den Wert b in die Gleichung (26) einsetzt:

Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der y-Achse:

$$\bar{y} = y + b \cdot (x_i - \bar{x}) \qquad \text{(Gl. 26)}$$

Die in der vorliegenden Arbeit aufgezeigten linearen Abhängigkeiten wurden mittels dieser Methode ausgewertet. Soweit nicht anders angegeben, liegt in allen Fällen Signifikanz mit einer Irrtumwahrscheinlichkeit von < 1 Prozent vor.

10.4. Untersuchungen an Schüttgütern und Tabletten

Schüttdichte:

Die Schüttdichte wurde nach DIN 53 468 unter Verwendung der vorgeschriebenen Apparatur ohne weitere Vorbehandlung des Materials bestimmt.

Stampfdichte:

Die Bestimmung der Stampfdichte erfolgte nach DIN E 53 194 unter Verwendung der vorgeschriebenen Apparatur ohne weitere Vorbehandlung der Probe.

Böschungswinkel:

Die Bestimmung erfolgte auf einem Zylinder mit einem Radius von r = 25 mm. In ein aufgesetztes Rohr mit einem Innendurchmesser von 25,2 mm wurden ca. 100 g Material locker eingefüllt und aus der Höhe des nach vorsichtigem Abziehen des Rohres entstehenden Pulverkegels der Böschungswinkel

$$\tan.\alpha = \frac{h}{r} \qquad \text{(Gl. 27)}$$

errechnet.

Es wurde jeweils der Mittelwert aus 10 Bestimmungen angegeben.

Bruchfestigkeit:

Die Tabletten wurden mit Hilfe eines ERWEKA-Bruchfestigkeitstesters TBM 28 mit angeschlossenem Printer untersucht (Mittelwert aus 20 Bestimmungen).

Abrieb:

Je 10 g Tabletten wurden im ROCHE-Friabilator geprüft; 100 Umdrehungen in 4 Minuten.

Zerfallszeit:

Die Bestimmung der Zerfallszeit erfolgte, wenn nicht anders angegeben, analog der in Ph. Eur. III angegebenen Vorschrift. Abweichend betrug die Hubfrequenz 55 Hub/min.

Statistische Auswertung:

Die statistischen Parameter der erhaltenen Tabletten wurden nach den in Kapitel 10.5. angegebenen Gleichungen berechnet.

Berechnung der Oberfläche und der scheinbaren Dichte von Tabletten:

Die scheinbare Dichte von flachen, runden Tabletten ist aus den geometrischen Größen zugänglich. Durch Ausmessen mit einer Schublehre erhält man:

- die Tablettenhöhe h
- den Tablettendurchmesser d.

Mit diesen beiden Abmessungen ist es möglich, das Volumen V und die Oberfläche O_{ges} zu errechnen:

$$O = \frac{d^2 \cdot \pi}{4} = r^2 \cdot \pi \qquad \text{(Gl. 28)}$$

$$O_m = d \cdot \pi \cdot h \qquad \text{(Gl. 29)}$$

$$O_{ges} = 2 \cdot O + O_m = \frac{d^2 \cdot \pi}{4} + d \cdot \pi \cdot h \qquad \text{(Gl. 30)}$$

$$V = O \cdot h = \frac{d^2 \cdot \pi}{4} = r^2 \cdot \pi \cdot h \qquad \text{(Gl. 31)}$$

$$\text{Nach } \rho_{sch} = \frac{m}{v} \qquad \text{(Gl. 32)}$$

ergibt sich daraus die scheinbare Dichte.

O	=	Grundfläche
O_m	=	Mantelfläche
O_{ges}	=	Gesamtoberfläche
v	=	Volumen

10.5. Statistik

Mittelwert $\bar{x}$:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum x_i \qquad \text{(Gl. 33)}$$

x_i = Einzelwert; n = Anzahl der Werte

Standardabweichung s:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \qquad \text{(Gl. 34)}$$

Relative Standardabweichung s_{rel}:

$$s_{rel} = \frac{100 \cdot s}{\bar{x}} \quad (\%) \qquad \text{(Gl. 35)}$$

10.6. Pufferlösung für die Freisetzungsprüfung

Verwendet wurde Phosphatpuffer pH = 7,4, entsprechend der in (96) angegebenen Zusammensetzung:
250,0 ml 0,2-Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung werden mit 393,4 ml 0,1N-Natriumhydroxyd-Lösung gemischt.

10.7. Verwendete Geräte

10.7.1. Differentialthermoanalyse

Gerät: DTA-Apparatur: Mettler TA 2000 als Tieftemperaturausführung (98 bis 823 K ≙ -175 bis 550 °C)

Analysenbedingungen:

Heizrate: Wenn nicht anders angegeben 5 K/min
Meßbereich: 100 µV DTA
200 µV spez. Wärme
Probenbehälter: Aluminium-Tiegel, kaltverschweißt, 40 µl, Deckel perforiert
Referenz: Aluminium-Tiegel, leer, Deckel perforiert
Spülgas: Stickstoff, nachgereinigt, 25 ml/min
Einwaagen: 2 - 3 mg

Auswertung:

Datenspeicherung und -ausgabe über Calculator HP 9815, Kurvenzeichnung mit Plotter HP 7225A der Firma Hewlett Packard.

10.7.2. Röntgendiffraktometrie

Gerät: Röntgenpulverdiffraktometer, Fa. Phillips, Kassel, mit Röntgengenerator PW 1730, Vertikalgoniometer PW 1050 Schrittmotor und Steuereinheit PW 1394, Proportionalzählrohr PW 1965/60, Verstärkereinheit PW 1390 mit

Impulshöhendiskriminator, Recorder PM 8203, Röntgenröhre PW 2233/28, Focus N, Anodenmaterial - Kupfer, $Cu_{K\alpha}$-Strahlung = 1,5418 Å.

Sonderzubehör:

TTK-Röntgen-Vakuumkamera für mittlere und tiefere Temperaturen,
TTK-Heizregler, Kat.Nr. 25110
Hersteller: Fa. A. Paar KG, A-Graz

Analysenbedingungen:

Anodenspannung	:	40 kV
Heizstrom	:	30 mA
Winkelgeschwindigkeit	:	0,05° 2Θ/s (step)
Filter	:	Nickel im Primärstrahl
Aperturblende	:	1
Zählrohrblende	:	1, 0,2 mm

Auswertung:

Mit Calculator HP 9815A in Verbindung mit Plotter HP 7225A.

10.7.3. Rasterelektronenmikroskopie

Gerät: Siemens Autoscan MP 43

Sputter-Anlage	:	Fa. E. Leitz, Wetzlar
Glühkathode	:	Au
Heizstrom	:	1,5 mA
Spülgas	:	Argon
Besputterungsdauer	:	Pulver ca. 3 - 5 min Tabletten ca. 10 min
Kammerdruck	:	13,3 Pa

10.7.4. Polarisationsmikroskopie

Binokulare Forschungsmikroskope der Fa. Hertel und Reuss, Kassel.
Superpan S-Bin-RKPO-DZ-POG/B-dpo-4031-7075 und
Superpan S-Bin-RTG-DZ-POG/B-dpo-4031-7075 mit
Mikroskopheiztisch 350 der Fa. Leitz, Wetzlar.

10.7.5. Thermogravimetrie

Gerät: Mettler-Thermoanalysenwaage HE 20,
Steuergerät BE 20

Analysenbedingungen:

Einwaage	: ca. 50 mg
Heizrate	: 5 K/min
Meßbereich BE 20	: 0,1 g
Spülgas	: Stickstoff (nachgereinigt) beim Aufheizen (70 ml/min). Luft beim Abkühlen (70 ml/min).

Aufzeichnung:

x-y-Schreiber Omnigraphic 2000 (Houston, Texas)
Meßbereich x-Achse : 0,05 - 0,1 mV/cm
Meßbereich y-Achse : 5 mV/cm = 0,5 mg/cm

10.7.6. Sprühtrockner

1. Mini-Spray-HO, Gastaldi FSM, Milano
2. Minor-Niro-Atomizer, Transportable Zerstäubungsanlage, Niro Atomizer, Kopenhagen
3. IWK LZT 2-10, Industriewerke Karlsruhe, Karlsruhe.

(Zu den technischen Daten der Sprühtrockner siehe Seite 62-64).

10.7.7. Lyophilisation

Gerät: Gefriertrocknungsanlage Beta A, Martin Christ

Technische Daten:

Kälteaggregate	: 2 * 0,41 kW, luftgekühlt
Kälteleistung	: 125 kcal/h bei -40 °C
Eiskondensatortemperatur	: ca. -50 °C
Kühlbadsoletemperatur	: ca. -40 °C
Eiskondensatorleistung	: ca. 2 kg/24 h
Saugvermögen der Pumpe	: 2 m^3/h
Endpartialdruck	
ohne Gasballast	: 0,06 Pa
mit Gasballast	: 2 Pa
Trocknungsstellfläche	: 314 cm^2
Elektrische Leistungs-aufnahme	: ca. 1,4 kW

10.7.8. Siebmaschine

Fritsch-Pulverisette mit Siebeinsätzen nach DIN 4188:
1000/500/250/125/63/40 µm Maschenweite, 200 mm Ø.

10.7.9. Pflugscharmischer

Gerät: Lödige M 5 GR, mit Disco-Verstellgetriebe.

10.7.10. Prozeßrechner

Gerät: MINC 11, Fa. Digital Equipment Corp.
Peripherie: Plotter HP 7225 A,
Printer M 43, Tele Type Corp.

10.7.11. Analog-Magnetbandaufzeichnungsgerät

HP 3964 A (Vier-Kanal-)Instrumentation Recorder, Hewlett Packard.

10.7.12. HPLC-Anlage

Bezeichnung	Funktion	Hersteller
UVIKON 720 LC	UV/VIS-Detektor	Kontron
ALTEX 110 A	HPLC-Pumpe	Altex
ALTEX	Mischer	Altex
TOUZAR	Pulsationsdämpf.	Atignon
RHEODYNE 7125	Einspritzventil	Rheodyne

10.7.13. Spektralphotometer

Gerät: Beckman Instruments, Modell 24 mit UV-Zusatzausrüstung, Sipper-System und Schreiber.

10.7.14. Temperaturmeßgeräte

Gerät: Infrarot-Spektralpyrometer Thermophil Infra T 203 mit Strahlungsempfänger T 1061.

Hersteller: Ultrakust-Gerätebau GmbH & Co. KG, D-8375 Ruhmannsfelden.

10.7.15. Tablettenmaschinen

Fette Perfekta 2000

Hersteller: W. FETTE GmbH, D-2053 Schwarzenbek bei Hamburg.

Instrumentierte Tablettenpresse

Fette Hanseaten Exacta 1

Hersteller: W. Fette GmbH, D-2053 Schwarzenbek bei Hamburg.

Instrumentierung: DMS in Vollbrückenschaltung an Ober- und Unterstempelhaltern.
Induktiver Wegaufnehmer W 50 K in Halbbrückenschaltung.

Hersteller: Hottinger-Baldwin-Meßtechnik GmbH, Darmstadt.

Meßelektronik: Trägerfrequenzmeßbrücken Philips PR 9307, 2-Kanal-Speicher-Oszillograph Philips PM 3234.

10.8. Materialien

Aerosil® 200
Degussa, Frankfurt/Main
Ascorbinsäure pulv., Art.Nr. 500078
Merck, Darmstadt
Lactose, Art.Nr. 8195
Merck, Darmstadt
Mowiol®-Typen
Hoechst AG, Frankfurt/Main
Polyvinylalkohole
Fluka, CH-Buchs (SG)
Polyviol®-Typen
Wacker Chemie, München
Procainhydrochlorid, Art.Nr. 7467
Merck, Darmstadt
Propranololhydrochlorid
Degussa, Frankfurt/Main.

LITERATURVERZEICHNIS

1) DRP 450 286 v. 20.07.1924

2) STAUDINGER H., FREY K., STARK W.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 1782 (1927)

3) DUNN A.,
Chem. and Ind. 801 (1980)

4) FLORY P.J. und LEUTNER F.S.,
J. Polym. Sci. 3, 380 (1948)

5) FLORY P.J. und LEUTNER F.S.,
J. Polym. Sci. 3, 267 (1950)

6) McLAREN A.D., DAVIS R.J.,
J. Amer. Chem. Soc. 68, 1134 (1946)

7) HARRIS H.E., PRITCHARD J.G.,
J. Polym. Sci., A 2, 3623 (1964)

8) BLAIKIE K.G., CROZIER R.N.,
Ind. Eng. Chem. 28, 1155 (1936)

9) WHEELER O.L., LAVIN E., CROZIER R.N.,
J. Polym. Sci. 9, 157 (1952)

10) MEHNERT P.,
Koll. Ztschr. u. Z. Polymere 251, 587 (1973)

11) MATSUMOTO M., OHYANAGI Y.,
J. Polym. Sci. 37, 558 (1959)

12) DRP 727 955

13) DRP 1.127 085

14) DRP 803 956

15) HOMANNER A.,
Kunstharz Nachrichten 21, 30 (1984)

16) WOLF D.,
Kunstharz Nachrichten 17, 34 (1981)

17) RIES H.B.,
Keramische Zeitschrift 23, 9, 516 (1971)
10, 591 (1971)

18) HARRÉUS A., ZIMMERMANN W.,
Plastverarbeiter 32, 973 (1981)

19) HOECHST AG,
DBP 2 557 557

20) HOECHST AG,
Österr. Pat. Nr. 315 987

21) MEYER W.,
Pharmazie 4, 264 - 272 (1949)

22) ALÛŠIN M.T.,
Pharmazie 39, 489 - 491 (1984)

23) RITSCHEL W.A.,
in: Die Antibiotika, R. Brunner u. G. Machek, Nürnberg,
2, 451 (1965)

24) UTSUMI J., IDA T., KISHI S. und TAKAHASHI S.,
Jap. J. Pharm. Chem. 33, 490 (1961)

25) HÜTTENRAUCH R., FRICKE S.,
Pharmazie 30, 305 (1975)

26) NÜRNBERG E.,
Pharm. Ind. 28, 291 (1966)

27) MOLDENHAUER H., KALA H., ZESSIN G., NAUENBURG G.,
Pharmazie 29, 26 (1974)

28) SAVOPOL E., BALLIU ST., BOTEANU S., SETLACEC E.,
Farmacia 14, 379 (1966)

29) BAN I., LEUCUTA S., POLINICENCU C., FAGARASAN E., POP L.,
Pharmazie 29, 597 (1974)

30) Chem. Forschungsges. m.b.H.,
Eng. Patent 490 432

31) ROTH H.J.,
Pharm. u. Z. 2, 33 (1973)

32) Chem. Forschungsges. m.b.H.,
DRP 685 048, Österr. Pat. Nr. 135 162

33) KROGERUS K.,
Acta Pharm. Sueccia 7, 464 (1970)

34) LYKLEMA,
Chem. Ing. Techn. 46, 219 (1974)

35) PATTON R.,
J. Pharm. Sci. 64, 1312 (1975)

36) EP. 110 603 A v. 23.11.1982, Warner-Lambert Co.

37) NL-8203-249 A v. 19.08.1982, Mossou

38) EP. 63-014 v. 13.04.1981, Sankyo

39) GB 2073-589 v. 14.04.1980, Squibb

40) US 4428-927-A v. 11.05.1981, Scherer R.P. Corp.

41) US 4415-547-A v. 14.06.1982, Sterling Drug Inc.

42) J 5 8179 494-A v. 15.04.1982, Matsushita Elec. Ind.

43) J 5 8018-316 v. 27.07.1981, San-A Seiyaku

44) J 5 7183-713 v. 30.04.1981, Japan Atomic Energy Res.

45) DE 3042 916 v. 14.11.1980, Schongen K.

46) J 5 7070 815 v. 21.10.1980, Freund Sangyo

47) BE 890-028 v. 22.08.1980, Pfizer Inc.

48) EP. 49 143 v. 30.09.1980, Takeda Chemical Ind.

49) J 5 6049 315 v. 18.05.1972, Toyo Jozo

50) CH 634 525 v. 26.07.1980, Ledermann

51) KOBAYASHI T.,
Jap. 7647 661 (1976)
ref. C.A. 86, 92196 (1977)

52) YAMAUCHI A., MATZUZAWA Y.,
Japan. Kokai 7556.385 (1975)
ref. C.A. 83, 120886 (1975)

53) KASAI K., KONDO A., KAMIJO Y.,
Japan. Kokai 75, 101516 (1975)
ref. C.A. 83, 168484 (1974)

54) KORSMEYER R.W. et al.,
Int. J. Pharmaceutics 15, 25 (1983)

55) GRASS G.M. et al.,
J. Pharm. Sci. 73, 618 (1984)

56) J 5 8035-110 v. 28.08.1981, Nippon Kayaku

57) J 8018-316 v. 27.07.1981, San-A Seiyaku

58) KALA H., TRAUE, MOLDENHAUER H., ZESSIN G.,
Pharmazie 36, 106 (1981)

59) J 9 042 313-A v. 01.09.1982, Teijin

60) EP. 0 013 606 A3

61) DUKES C.E., MITCHLEY B.C.V.,
Brit. J. Plastic Surg. 15, 225 (1962)

62) Chem. Forschungsges. m.b.H.,
DRP 699516

63) v. BRANDIS J.J.,
Zentralblatt f. Chirurgie 63, 372 (1936)

64) SCHMIDT P.C.,
Pharm. Ztg. 130, 282 (1985)

65) GRIMBERG M.,
Seifen - Öle - Fette - Wachse 24, 815 (1963)

66) Persönliche Mitteilung HOECHST AG

67) FICA C.,
Farmacia 17, 347 - 356 (1969)

68) ROGOVAYA A.B.,
Vrach. Delo. 2, 113 (1976)

69) DAC 1979, 5. Erg. 1985, Govi Verlag GmbH, Frankfurt/Main

70) 2. AB/DDR "Alcohol polyvinylicus", Akademie Verlag, Berlin

71) Pharm. Europea I-II, Wiss. Verlagsges. Stuttgart (1979)

72) Pharm. Europea III, Wiss. Verlagsges. Stuttgart (1978)

73) HOECHST AG,
MOWIOL® Firmenschrift (1985)

74) BRAUN D. et al.,
Praktikum der makromolekularen Organ. Chemie, 3. Auflage 1979, Hüthig Verlag, Heidelberg - Basel - New York

75) SCHENK D.,
Acta Pharmaceutica Technologica 25, 241 (1979)

76) WOLLMANN H. und BRAUN V.,
Die Anwendung der DTA in der Pharmazie
in: Pharmazie 38 (1983)

77) RUBBS R.K.,
in: Polyvinylalcohol, Wiley, London (1972)

78) ELIAS H.-G.,
Makromoleküle, Hüthig Verlag, Heidelberg - Basel -
New York, 4. Auflage (1981)

79) ZBINDEN R.,
Infrared Spectroscopy of High Polymers, Academic Press,
New York 1964

80) FINCH C.A.,
in: Polyvinylalcohol, Wiley, London (1972)

81) LIST P.H.,
Arzneiformenlehre, Wiss. Verlagsges. Stuttgart (1976)

82) VOIGT R.,
Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, VEB Verlag
Volk und Gesundheit, Berlin 1975

83) Hagers Handbuch der Pharm. Praxis, VII, Springer Verlag,
Berlin 1971

84) SUCKER P., FUCHS P. und SPEISER P.,
Pharm. Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978

85) GSTIRNER E.,
Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiformung,
Wiss. Verlagsges. Stuttgart 1973

86) NORNBERG E. und KREBS K.G.,
Pharm. Weekblad 104, 671 (1969)

87) KWAN K.C. und MILOSOWICH G.,
J. Pharm. Sci. 55, 340 (1966)

88) INGWERSEN P.,
Dissertation Braunschweig (1966)

89) RITSCHEL W.A.,
Die Tablette, Editio Cantor, Aulendorf (1966)

90) GRAF E. und LUTZ E.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 116, 207 (1976)

91) MONZEL, BOCHI, SCHULZ,
Galenisches Praktikum, Wiss. Verlagsges. Stuttgart 1959

92) SCHENK, D.,
Dissertation Marburg (1974)

93) NORNBERG E., MÖLLER H.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 109, 3, 89, (1969)

94) NORNBERG E.,
Pharm. Ztg. 114, 4, 128 (1969)

95) LEE S., DEKAY H.G. und BANKER G.S.,
J. Pharm. Sci. 54 (1965)

96) GEBLER,
Tabellen für die pharm. Praxis, 2. Auflage (1982),
Govi Verlag GmbH, Frankfurt/Main

97) BLEIMÖLLER G.,
Dissertation Erlangen (1980)

98) KEIPERT J.,
Pharmazie 39, 644 (1984)

99) KEIPERT S., VOIGT R.,
Pharmazie 30, 589 (1975)

100) SAETTONE M.F. et al.,
J. Pharm. Pharmacol. 36, 229 (1984)

101) PROTTING D.,
Dissertation Erlangen (1982)

102) NORNBERG E. und RETTIG E.,
Pharm. Ind. 36, 194 (1974)

103) WOLLMANN H. und BRAUN V.,
Pharmazie 38, 5 (1983)

104) JACOBSEN H. und GIBBS I.,
J. Pharm. Sci. 62, 1543 (1973)

105) LEE K.C. und HERSEY J.A.,
J. Pharm. Pharmacol. 29, 515 (1977)

106) SCHOLTAN W.,
Arzneimittel-Forschung 15, 1433 (1965)

107) JÖRGENSSEN G.,
Dissertation ETH Zürich (1966)

108) ELOFSSON R., NILSSON S.O., AGREN A.,
Acta pharm. succica 7, 473 (1970)

109) THOMA K., ULLMANN E., FICKEL O.,
Arch. Pharmaz. 300, 31 (1967)

110) JACOBI H.,
Arzneimittel-Forschung 17, 458 (1967)

111) LEUCUTA S. und SCHWARTZ J.,
Ann. pharmac. franc. 28, 283 (1970)

112) GRAZ I., TAKACSI-NAGY G.,
Arzneimittel-Forschung 17, 1213 (1967)

113) KRISHNA N. und BROW F.,
Amer. J. Ophthalm. 57, 99 (1964)

114) TRAUTMANN I.,
Dtsch. Gesundheitswesen 22, 317 (1967)

115) TSAKTANIS J.,
Dissertation Tübingen (1984)

116) BAUMANN C.,
Dissertation Erlangen (1985)

117) KRÖLL K.,
Trockner und Trocknungsverfahren, 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1978

118) KNEULE E.,
Das Trocknen, 2. Auflage, Sauerländer Verlag, Aarau und Frankfurt/Main, 1975

119) KRIEGER M.,
Dissertation Erlangen (1981)

120) NORNBERG E.,
Habilitationsschrift, Universität Marburg (1970)

121) NORNBERG E.,
Acta Pharm. Techn. 26, 39 - 67 (1980)

122) NORNBERG E.,
Progr. Colloid Sci. 59, 55 - 69 (1976)

123) JUNGINGER H.,
Habilitationsschrift, Universität Braunschweig (1976)

124) JUNGINGER H.,
Pharm. Ind. 39, 383 - 388 (1977)

125) KALA H., TRAUE J., MOLDENHAUER H., ZESSIN G.,
Pharmazie 34, 779 - 784 (1979)

126) KALA H., TRAUE J., MOLDENHAUER H., ZESSIN G.,
Pharmazie 36, 106 - 111 (1981)

127) SHELL J., BAKER R.,
Diffusional Systems for Controlled Release of Drugs to the Eye. Ann. Ophthalmol. 6, 1037 - 1043 (1974) ref. in: Der Augenarzt 16, Juni 1982

128) SØRENSEN T., F. JENSEN, MARQVERSEN J.,
A Human and In Vitro Study on the Exchange of Water and Solutes from Soft Contact Lenses. Acta ophthal. 58, 576 - 587 (1980)

129) HAMPERL W.,
Dissertation Erlangen (1984)

130) FUCHS P.,
Galenik Kolloquium, Berlin (1968)

131) WIEDERKEHR v. VINZENC C.,
Dissertation ETH Zürich (1979)

132) JONES T.M.,
Acta Pharm. Technol. Suppl. 6, 141 (1978)

133) RITSCHEL W.A.,
Pharm. Ind. 23, 17 (1961)

134) ROEHL E.-L.,
Dragoco-Report 7, 153 (1962)

135) RITSCHEL W.A.,
in: Die Antibiotika, Vol. 2, 191 und 295, Nürnberg (1965)

136) SPEISER P.,
Mitt. dtsch. pharmaz. Ges. u. pharmaz. Ges. DDR 35, 178 (1965)

137) LIPPOLD B.C.,
Biopharmazie, Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 2. Auflage (1984)

138) SPEISER P.,
Pharmac. Acta Helveticae 41, 321 (1966)

139) HOTTENRAUCH R.,
Pharmazie 30, 1, 3 - 16 (1975)

140) KLAUDIANOS S.,
Pharm. Ind. 33, 296 (1971)

141) Pharm. Ind. 34, 976 (1972)

142) Pharm. Ind. 35, 20 (1973)

143) Dtsch. Apoth. Ztg. 118, 683 (1978)

144) HIGUCHI T.,
J. Pharm. Sci. 50, 874 (1961)

145) ibid. 52, 1145 (1963)

146) HIGUCHI T.,
J. Soc. Cosmetic Chemists 11, 85 (1960)

147) HIGUCHI W.I.,
J. Pharm. Sci. 51, 802 - 804 (1967)

148) ibid. 56, 315 - 324 (1967)

149) HIGUCHI W.I., HIGUCHI T. et al.,
J. Am. Pharm. Assoc. 47, 376 - 383 (1958)

150) KENNON L. und HIGUCHI T.,
J. Am. Pharm. Assoc. 47, 376 - 383 (1958)

151) DESAI S.J., SIMONELLI A.P. und HIGUCHI W.I.,
Pharm. Sci. 54, 1459 - 1464 (1965)

152) ibid. 55, 1224 - 1229 (1966)

153) SCHEKERDJISKI R. und TRANDAFILOV T.,
Pharmazie 27, 586 - 588 (1972)

154) ibid. 26, 632 - 635 (1971)

155) KENNON L., HIGUCHI T.,
J. Am. Pharm. Assoc. 45, 157 - 160 (1955)

156) SAETTONE M.F. et al.,
J. Pharm. Pharmacol. 36, 229 - 234 (1984)

157) LAPIDUS H., LORDI N.G.,
J. Pharm. Sci. 57, 1292 - 1301 (1968)

158) BERTHOLET C.L.,
Essai de Statique Chimique, Paris (1803)

159) MONZEL,
Arch. Pharm. 65, 776 - 785 (1960)

160) RITSCHEL W.,
Angewandte Biopharmazie, Wiss. Verlagsges. Stuttgart (1973)

161) STRICKER H.,
Acta Pharm. Techn. 30, 5 - 16 (1985)

162) FLAIG E.A.,
Pharm. Ind. 36, 790 - 793 (1974)

163) MEYER U.,
Dissertation Berlin (1977)

164) SOSS W.,
Pharmazie 38, 530 - 537 (1983)

165) LIPPOLD B.C., FÖRSTER H.,
Acta Pharm. Techn. 27, 169 - 179 (1981)

166) BROSSARD C. et al.,
J. Pharm. Sci. 72, 162 - 169 (1983)

167) RITSCHEL W.A.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 109, 236 - 242 (1949)

168) DBP 21 26 810 v. 27.03.1980 AB Hässle, S-Göteborg

169) FÜHRER C., NICKEL E., THIEL F.,
Acta Pharm. Techn. 21, 149 - 160 (1975)

170) PINTYE-HODI K., MISETA M. und KEDVESSY G.,
Pharmazie 38, 867f (1983)

171) PINTYE-HODI K., SELMECZI B. und KEDVESSY G.,
Pharm. Ind. 38, 926 - 930 (1976)
ibid. 1171 - 1174
ibid. 278 - 281 39 (1977)

172) Zusammenstellung in DINEV P. und WELIKOWA E.,
Pharmazie 36, 37 - 40 (1981)

173) ibid. 130 - 133 (1981)

174) DÖRR M.,
Acta Pharm. Techn. 22 (3), 185 - 194 (1976)

175) EMSCHERMANN B. und MÖLLER F.,
Pharm. Ind. 43, 191 - 194 (1981)

176) PARMENTIER W.,
Pharm. Ind. 40, 860 - 865 (1978)

177) HILMANN J. und FUCHS P.,
Pharm. Ind. 39, 72 - 76 (1977)

178) HOPP A.,
Dissertation Erlangen (1981)

179) HALLE F.,
Kolloidzeitschrift 69, 324 - 340 (1934)

180) HALLE F., HOFMANN F.,
Die Naturwissenschaften 45, 770 (1935)

181) FRITSCH H.L., SCHUERCH C. und SWARC M.,
J. Polym. Sci. 11, 559 (1953)

182) ARCUS C.L.,
J. Chem. Soc. 2801 (1955)

183) Nachr. Chem. Tech. Lab. 33, 956 (1985)

184) GERST F.,
Dissertation Erlangen (1979)

185) VEJDELEK Z.J. und KAKÁČ B.,
Farbreaktionen in der spektrometrischen Analyse organischer Verbindungen, Bd. II, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1973)

186) RITSCHEL W.A.,
Die Tablette, Editio Cantor, Aulendorf

187) NÖRNBERG E.,
Habilitationsschrift, Darmstadt (1970)

188) SCHREMS W.,
Med. Mo. Pharm. 6, 162 - 170 (1983)

189) EBERT K. und EDERER H.,
Computeranwendung in der Chemie, Verlag Chemie, Weinheim - New York (1978)

190) MÜLLER H.,
ref. anläßlich 30. Jahreskongreß APV, Mainz
(09. - 13.05.1984)

191) BIRD T., HALL, M.R. und SCHADE R.D.,
Gerontologie 23, 309 - 321 (1977)

192) ARENDT, R.,
Z. Alternsforsch. 26, 383 - 388 (1973)

193) Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe, Basel (1974)

194) FÜHRER C. und PARMENTIER W.,
Acta Pharm. Techn. 23 (3), 205 (1977)

195) PARMENTIER W.,
Dissertation Braunschweig (1974)

196) MARTIN A.N., SWARBRICK J., CAMMARATA A.,
Physikalische Chemie, Wiss. Verlagsges. Stuttgart (1975)

197) MÖLLER F.,
APV-Jahreskongreß München (1982).

L E B E N S L A U F

Name	Keil, Mathias Josef
07.02.1957	Geboren in Garmisch-Partenkirchen als Sohn der Eheleute Mathias Keil und Emma, geb. Brandner
1963 - 1967	Besuch der Volksschule in Farchant/Estergebirge
1967 - 1976	Besuch des math.-naturwiss. Zweiges des Werdenfels-Gymnasiums Garmisch-Partenkirchen
1976 - 1977	Grundwehrdienst bei der 1. Gebirgsdivision in Bad Reichenhall und Mittenwald/Karwendel
WS 1977	Studium der Kath. Theologie (Dipl.) und Betriebswirtschaft an der LMU München
SS 1978 - WS 1982	Studium der Pharmazie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
1979	Eintritt in die Sektion Garmisch des D.A.V.
1980	Erster Prüfungsabschnitt nach der Approbationsordnung für Apotheker
1982	Zweiter Prüfungsabschnitt nach der Approbationsordnung für Apotheker
01.06.1982 - 30.11.1982	Pharmaziepraktikant in der Marien-Apotheke in Garmisch-Partenkirchen
seit 01.12.1982	Doktorand und wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Herrn Prof. Dr. E. Nürnberg am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
1983	Pharmazeutische Staatsprüfung in München
	Erhalt der Approbation